

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.01.019

· 综述 ·

长链非编码 RNA TINCR 在肿瘤中作用的研究进展

Research progress on role of lncRNA TINCR in tumors

张珊 综述; 封国生 审阅(首都医科大学附属北京朝阳医院 肿瘤科, 北京 100020)

[摘要] 近年来随着肿瘤研究的深入,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)受到高度重视,在肿瘤的发生、发展、治疗和预后等方面发挥重要的作用。组织分化诱导非蛋白编码RNA(tissue differentiation inducing non-protein coding RNA, TINCR)在表皮细胞分化中具有重要作用,可促进表皮形成,TINCR 缺如时则表现为表皮形成障碍。研究发现 TINCR 在结直肠癌、胃癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、乳腺癌、肝细胞癌和黑色素瘤等表达异常,TINCR 与多种分子相互作用而影响基因转录及转录后过程,可加速肿瘤发展,研究 TINCR 在肿瘤中的作用对肿瘤早期诊断及预后评估具有重要意义,TINCR 可作为多种肿瘤的标志物及治疗的潜在靶标。

[关键词] 长链非编码RNA(lncRNA);组织分化诱导非蛋白编码RNA(TINCR);肿瘤

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)01-0104-05

根据美国癌症学会(American Cancer Society, ACS)在 *CA Cancer J Clin* 上公布的数据,2017年美国预计有近 169 万新发癌症患者及 60 万癌症死亡病例^[1]。有研究^[2-3]发现,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与肿瘤的发生发展有密切关系。lncRNA 通常不具有功能性开放阅读框架(functional open reading frames, FORF),不能翻译生成蛋白质^[4];在染色质修饰、染色体重组、干扰基因启动子、诱导组蛋白修饰、内源性 siRNA 产生、X 染色体失活和转录、遗传印记以及蛋白质活性和 RNA 选择性剪接的调控中起着重要的调节作用^[5-10];在恶性肿瘤诊断和治疗中具有重要的潜在应用价值^[5]。目前,用作测定特定细胞状态或细胞程序性表达的 lncRNA 可以鉴别恶性肿瘤的细胞病理学,具有重要的预后评估价值,甚至为恶性肿瘤患者提供治疗选择^[4]。组织分化诱导非蛋白编码RNA(tissue differentiation inducing non-protein coding RNA, TINCR)是一种在表皮组织中诱导关键分化基因所需的 lncRNA,也是以表皮屏障破坏为特征的人类皮肤病突变的基因^[3],TINCR 在多种恶性肿瘤中异常表达,可作为肿瘤早期诊断的分子标志物及预后预测指标之一。

1 TINCR 概述

TINCR 大小为 3.7 kb,其基因位于人类 19 号染色体 *Safb2* 和 *Znrf4* 基因之间,可通过转录后机制促进表皮分化,在表皮分化过程中 TINCR 水平可上升至基础水平的 150 倍,人表皮荧光原位杂交试验显示 TINCR 在分化层中富集^[11-12]。TINCR 缺失时,表皮组织基因的表达图谱有 394 个基因表达受抑制。

TINCR 调节基因富集,作用于与分化相关的表皮屏障形成相关基因本体(gene ontology, GO),TINCR 缺失时表皮形成障碍^[13]。有研究^[13]表明,在 TINCR 缺陷型表皮中无正常的角质透明质素颗粒形成区域,人类表皮组织层状颗粒中的层状体数量减少了 81.4%。维持表皮屏障功能所需的半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)具有水解蛋白质、促进细胞凋亡的作用,在 TINCR 缺失情况下可减少 83.7%。在临床多种皮肤病,如寻常型鱼鳞病和丑角鱼鳞病中,均可检测到 TINCR 的异常表达^[13]。

2 TINCR 作用机制

有研究^[13-16]表明,TINCR 可与双链 RNA 结合蛋白 stau1(STAU1)有较强结合能力,可形成一个含有 25 个核苷酸的“TINCR box”复合体,并增强 mRNA 的稳定性。siSTAU1 和 siTINCR 基因组的基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)表明,TINCR 与 STAU1 是表皮分化所必需的。STAU1 结合其靶向 mRNA 的 3'非翻译区中的 STAU1 结合位点,可以诱导 mRNA 降解,称为 STAU1 介导的 mRNA 衰变(STAU1-mediated mRNA decay, SMD)^[17]。有研究^[17-18]显示,Kruppel 样因子(Kruppel-like factor, KLF)家族是其靶标之一,也称为 SP1 样蛋白,在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡方面发挥重要作用,其抑制了细

[作者简介] 张珊(1992-),女,硕士生,主要从事胃肠道肿瘤的研究,E-mail: zhangshancyh@163.com

[通信作者] 封国生(FENG Guosheng, corresponding author),博士,主任医师,博士生导师,主要从事消化道肿瘤的基础与临床研究,E-mail: fengguoshengcyh@163.com

胞周期蛋白依赖性激酶基因——细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2B (cyclin dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B)/P15 和 CDKN1A/P21 的表达,这两个基因都是关键的 CDK 抑制剂,可导致细胞从 G1 期向 S 期转变。

在表皮细胞分化过程中,抗分化 lncRNA (antidifferentiation lncRNA, lncRNA-ANCR) 与 TINCR 对于体内平衡是必不可少的^[19]。ANCR 促进祖细胞维持其原始状态,而 TINCR 与其作用相反,两者均通过控制肌肉痉挛性纤维肉瘤 (musculoaponeurotic fibrosarcoma, MAF) 及其同源基因 B (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B, MAFB), 后两者均是诱导细胞周期停滞和终末分化的基因,进而调节细胞分化^[19]。另有研究^[20]发现, TINCR 还可以形成锌指蛋白 750 (zinc finger protein 750, ZNF750)-TINCR-钙调素类蛋白 5 (calmodulin-like 5, CALML5)-人分层蛋白 (stratificin, SFN) 网络,促进细胞前皮分化。TINCR 缺失后, CALML5 mRNA 聚腺苷酸尾长度显著降低,稳定性下降,进而其 RNA 和蛋白水平显著降低,提示 CALML5 mRNA 可能是 TINCR 稳定性靶标^[20]。此外, CALML5 mRNA 由 ZNF750 转录因子上调,并促进 TINCR 稳定^[20], TINCR 也可促进 ZNF750 的肿瘤抑制和分化诱导作用^[21]。其作用机制见图 1。

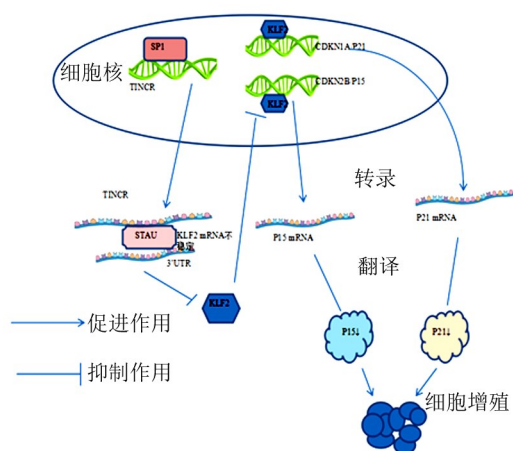


图1 TINCR调控细胞增殖的机制示意图^[22]

3 TINCR在肿瘤中的表达

3.1 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)

CRC 是世界第 3 位高发的恶性肿瘤^[1]。I 期患者 5 年生存率可达 90%, IV 期患者仅为 10%^[23-24]。有研究^[24]发现, CRC 中 TINCR 表达水平明显低于癌旁组织及正常组织。TINCR 特异性结合上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM), TINCR 的表达下调促进 EpCAM 的水解,然后释放胞内

结构域 (intra-cellular domain, EpICD), 随后激活 Wnt/ β -catenin 通路^[25]。进一步的研究^[24]表明, *c-myc* 基因通过抑制 sp1 转录活性来抑制 TINCR 的表达,提示 TINCR 表达水平下调促进了 CRC 细胞的增殖和转移,可以认为 TINCR 是潜在的癌症抑制基因。Zheng 等^[26]研究发现, TINCR 的多态性可能与 CRC 的发生、发展有关。带有单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphisms, SNP) *rs2288947* 等位基因 G 的 CRC 不易形成远处淋巴结转移,而带有 *SNPrs8105637* 等位基因 A 的易形成远处转移,故 *SNP rs2288947* 和 *rs8105637* 可以作为与 CRC 发生、发展相关的独立生物标志物^[26]。

3.2 胃癌 (gastric cancer, GC)

GC 是全球最常见癌症之一^[1]。有研究^[27-28]表明,许多 lncRNA 在 GC 的发生、发展中发挥重要作用。Xu 等^[17]的细胞实验表明,沉默 TINCR 可抑制 GC 细胞系 SGC7901 和 BGC823 细胞增殖及集落形成,并有凋亡促进的作用,但 TINCR 过表达可促进细胞增殖。GC 癌组织中 TINCR 表达水平显著高于癌旁胃上皮组织,且 TINCR 升高水平与 TNM 分期和胃肿瘤浸润深度有相关性^[14,17]。Chen 等^[29]的研究表明, TINCR 在 GC 中通过与 miR-375 竞争调控 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (3-phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1), PDK1 是 Akt 的上游基因,可进一步调节细胞的一系列生物学反应。另有研究^[30]表明,在 GC 中转录因子 E2F1 可通过诱导 TINCR 转录加速 GC 细胞增殖, TINCR 可以结合 STAU1 蛋白,影响 CDKN2B mRNA 的稳定性和表达,从而影响 GC 细胞的增殖。故 E2F1/TINCR/STAU1/CDKN2B 信号轴可增加 GC 细胞的致癌潜力,并可能成为 GC 的潜在治疗靶点。

临床观察^[17,31]发现, TINCR 高表达 GC 患者的 3 年无病生存期 (disease free survival, DFS) 明显低于低表达患者 (21.0 vs 29.7 个月, $P < 0.05$); TINCR 高表达 GC 患者的 DFS 明显高于低表达患者 (57.6% vs 31.6%, $P < 0.05$)。表明 TINCR 可作为 GC 的致癌基因。

另有研究^[32]表明, lncRNA 的多态性可能影响 TINCR 表达,并随后影响 GC 细胞的敏感性。标记 SNP (tag SNP) *rs8113645* (GA/AA) 和 *rs2288947* (AG/GG) 的变异基因型与胃癌患病风险显著降低有关。此外,根据 *rs8113645* 基因型不同, A 等位基因携带者 TINCR 组织表达水平较低^[14]。

TINCR 具有诱导表皮分化和促进 GC 进展的双重作用,两者相互矛盾。Xia 等^[33]认为, lncRNA 可能通过各种机制调节生物学过程,如 DNA 甲基化、染色质重塑、转录调节及转录后调控、干细胞特征转化和竞争性内源性 RNAs,故同一种 lncRNA 可以在不同

的细胞环境下发挥不同的作用,该推测可用来解释上述矛盾^[4]。相信随着对 lncRNA 研究的深入,更多机制可能被发现,来解释这一现象。

3.3 鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)

SCC 是由上皮细胞不受控制生长引起的恶性肿瘤,通常发生在覆盖鳞状上皮的器官中^[34-35],主要包括头颈癌、食管癌、非黑色素瘤、皮肤癌和非小细胞肺癌。Hazawa 等^[21]研究发现,SCC 中,ZNF750 可以激活 TINCR 及其编码基因。通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默 *TINCR*, 可使癌细胞增殖和迁移的活性增强。此外,沉默 *TINCR* 还引起分化相关基因的减少。Kaplan-Meier 分析结果^[21]显示,低水平的 TINCR 与头颈部 SCC 患者的不良预后显著相关;作为 ZNF750 的下游靶点之一,TINCR 介导了 SCC 细胞中 ZNF750 的肿瘤抑制功能。

3.4 其他恶性肿瘤

3.4.1 膀胱癌(carcinoma of bladder, CB)

CB 是男性常见的恶性肿瘤之一。越来越多的研究^[36]表明,lncRNA TINCR 可能作为 CB 中的促癌或抑癌因子。Chen 等^[11]发现,TINCR 在 CB 组织和细胞中表达上调,并促进肿瘤发生、发展。沉默 *TINCR* 可显著增加细胞中 caspase 3 的表达和凋亡细胞的活性,从而抑制细胞增殖并促进体外凋亡,TINCR 的上调表达水平与 CB 的 TNM 分期呈正相关。有研究^[11]还发现,在 CB 细胞系 SW780 和 5637 中加入茶碱可诱导 RNAi 和 TINCR 抑制,从而抑制 TINCR 的表达。总之,敲除 *TINCR* 可以抑制 CB 细胞的恶性表型,*TINCR* 可能被用作 CB 的潜在治疗靶点。

3.4.2 乳腺癌(breast carcinoma, BC)

BC 是女性最常见恶性肿瘤之一。Xu 等^[37]研究表明,*TINCR* 为 HER-2 阳性 BC 特异性 lncRNA,敲除 *TINCR* 可上调 BC 细胞株 UACC-812 的 *Bax*,并下调 *Bcl-2* 的表达,从而抑制 BC 细胞的增殖。TINCR 通过 TINCR-MiR-125b-ERBB2 轴促进 BC 的发生,并抑制 BC 细胞的凋亡。

3.4.3 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

HCC 是由肝细胞恶变引起的癌症。Tian 等^[37]用实时荧光定量 PCR 检测 HCC 组织中 TINCR 表达水平发现,TINCR 高表达与肿瘤大小、分化状态、TNM 分期和血管侵袭显著相关,TINCR 高表达的患者 DFS 及总生存期较短、预后较差。进一步的研究表明,TINCR 是 miR-137 和 miR-133a 的直接靶标。

3.4.4 黑色素瘤(melanoma)

黑色素瘤是由黑色素细胞恶化引起的最具侵袭性的恶性肿瘤之一。恶化的黑素细胞调节基因突变,引起其黏附受体的松动、表皮角化细胞的生长受到抑制^[39-40]。黑色素瘤是由

多种信号分子及多条信号转导通路的复杂改变引起的^[41]。有研究^[42]表明,黑色素细胞的增殖受角质形成细胞(keratinocyte, KC)的严格调控。ANCR 表达上调和 TINCR 的表达下调可使 KC 维持在未分化的状态,ANCR 和 TINCR 的表达平衡才可确保 KC 对黑色素细胞的调控作用。

4 结 语

越来越多的证据表明,多种人类恶性肿瘤都发现 lncRNA 的表达异常。lncRNA 可在细胞增殖、侵袭和转移中起重要作用^[43-45],可用作恶性肿瘤诊断、治疗和预后的生物标志物。随着研究的深入,lncRNA TINCR 在其他恶性肿瘤中的作用及其与 DNA 和蛋白质相互作用的机制将更加明确。lncRNA TINCR 在多种恶性肿瘤中的作用机制的深入研究,将是基础与临床工作者共同努力的方向。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [2] SHENG S R, WU J S, TANG Y L, et al. Long noncoding RNAs: emerging regulators of tumor angiogenesis[J/OL]. Future Oncol, 2017, 13(17): 1551-1562[2017-08-16]. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0149>. DOI: 10.2217/fon-2017-0149.
- [3] KRETZ M. TINCR, staufen1, and cellular differentiation[J/OL]. RNA Biol, 2013, 10(10): 1597-15601[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866239/>. DOI:10.4161/rna.26249.
- [4] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J/OL]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831138/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.
- [5] WANG Y, XUE D, LI Y, et al. The long noncoding RNA MALAT-1 is anovel biomarker in various cancers: a Meta-analysis based on the GEO database and literature[J/OL]. J Cancer, 2016, 7(8): 991-1001 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910592/>. DOI:10.7150/jca.14663.
- [6] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: insights into functions[J/OL]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-159 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19188922/>. DOI:10.1038/nrg2521.
- [7] ZHOU Y, LIAO Q, LI X, et al. HYOU1, regulated by LPLUNC1, is up-regulated in nasopharyngeal carcinoma and associated with poor prognosis[J/OL]. J Cancer, 2016, 7(4): 367-376[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749358/>. DOI: 10.7150/jca.13695.
- [8] GONG Z, YANG Q, ZENG Z, et al. An integrative transcriptomic analysis reveals p53 regulated miRNA, mRNA, and lncRNA networks in nasopharyngeal carcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3683-3695. DOI:10.1007/s13277-015-4156-x.
- [9] GEISLER S, COLLIER J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013,14(11):699-712. DOI: 10.1038/nrm3679.

- [10] ØROM U A, SHIEKHATTAR R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers[J/OL]. *Cell*,2013,154(6):1190-1193[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108076/>.DOI:10.1016/j.cell.2013.08.028.
- [11] CHEN Z, LIU Y, HE A, et al. Theophylline controllable RNAi-based genetic switches regulate expression of lncRNA TINCR and malignant phenotypes in bladder cancer cells[J/OL]. *Sci Rep*,2016,6(2):30798-30810[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5009373/>. DOI: 10.1038/srep30798.
- [12] YANG C, TANG R, MA X, et al. Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 15311-15320 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4558153/>.DOI: 10.18632/oncotarget.3840.
- [13] KRETZ M, SIPRASHVILI Z, CHU C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR[J]. *Nature*, 2013, 493(7431): 231-235. DOI: 10.1038/nature11661.
- [14] MA X, HUANG C, LUO D, et al. Tag SNPs of long non-coding RNA TINCR affect the genetic susceptibility to gastric cancer in a Chinese population[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 87114-87123 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349975/>. DOI: 10.18632/oncotarget.13513.
- [15] LI B, TSOI L C, SWINDELL W R, et al. Transcriptome analysis of psoriasis in a large case-control sample: RNA-seq provides insights into disease mechanisms[J/OL]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1828-1838[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057954/>. DOI: 10.1038/jid.2014.28.
- [16] ANTONINI D, MOLLO M R, MISSERO C. Research techniques made simple: identification and characterization of long noncoding RNA in dermatological research[J/OL]. *J Invest Dermatol*, 2017,137(3): e21-e26[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI:10.1016/j.jid.2017.01.006.
- [17] XU T P, LIU X X, XIA R, et al. SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer[J/OL]. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5648-5861[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI: 10.1038/onc.2015.18.
- [18] LI T, MO X, FU L, et al. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016,7(8): 8601-8612 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890990/>. DOI: 10.18632/oncotarget.6926.
- [19] LOPEZ-PAJARES V, QU K, ZHANG J, et al. A lncRNA-MAF: MAFB transcription factor network regulates epidermal differentiation[J/OL]. *Dev Cell*, 2015, 32(6): 693-706[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456036/>. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.01.028.
- [20] SUN B K, BOXER L D, RANSOHOFF J D, et al. CALML5 is a ZNF750- and TINCR-induced protein that binds stratifin to regulate epidermal differentiation[J/OL]. *Genes Dev*, 2015, 29(21): 2225-2230 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4647556/>. DOI:10.1101/gad.267708.115.
- [21] HAZAWA M, LIN DC, HANDRAL H, et al. ZNF750 is a lineage-specific tumour suppressor in squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncogene*, 2017, 36(16): 2243-2254[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5415641/>. DOI: 10.1038/onc.2016.377.
- [22] 徐同鹏.SP1诱导的长非编码RNA TINCR通过调控KLF2 mRNA稳定性影响胃癌细胞的增殖与凋亡[D]. 南京医科大学, 2015:125.
- [23] XIAO Y C, YANG Z B, CHENG X S, et al. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis[J/OL]. *Cancer Lett*, 2015, 361(1): 22-32[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.021.
- [24] CAMP E R, ELLIS L M. CCR 20th anniversary commentary: RAS as a biomarker for EGFR-targeted therapy for colorectal cancer-from concept to practice[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(16): 3578-3580 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538994/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2900.
- [25] ZHANG Z Y, LU Y X, ZHANG Z Y, et al. Loss of TINCR expression promotes proliferation, metastasis through activating EpCAM cleavage in colorectal cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22639-22649[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008388/>. DOI: 10.18632/oncotarget.8141.
- [26] ZHENG Y B, YANG C, TONG S L, et al. Genetic variation of long non-coding RNA TINCR contribute to the susceptibility and progression of colorectal cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33536-33543[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464888/>. DOI:10.18632/oncotarget.16538.
- [27] ZHOU X, YIN C, DANG Y, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11516-11525[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476094/>. DOI: 10.1038/srep11516.
- [28] FAGOONEE S, DURAZZO M. HOTAIR and gastric cancer: a lesson from two meta-analyses[J/OL]. *Panminerva Med*, 2017, 59(3): 201-202[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI:10.23736/S0031-0808.17.03333-X.
- [29] CHEN Z, LIU H, YANG H, et al. The long noncoding RNA, TINCR, functions as a competing endogenous RNA to regulate PDK1 expression by sponging miR-375 in gastric cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3353-3362[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513873/>. DOI: 10.2147/OTT.S137726.
- [30] XU T P, WANG Y F, XIONG W L, et al. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2837-e2846[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520882/>. DOI: 10.1038/cddis.2017.205.
- [31] ZHANG K, SHI H, XI H, et al. Genome-wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 213-227[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5196898/>. DOI: 10.7150/thno.16044.
- [32] DU M, WANG W, JIN H, et al. The association analysis of lncRNA HOTAIR genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31255-31262[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741602/>. DOI: 10.18632/oncotarget.5158.
- [33] XIA T, LIAO Q, JIANG X, et al. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6088-6094[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC4133709/. DOI: 10.1038/srep06088.
- [34] HUNT J L, BARNES L, LEWISJR J S, et al. Molecular diagnostic alterations in squamous cell carcinoma of the head and neck and potential diagnostic applications[J/OL]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(2): 211-223[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI:10.1007/s00405-013-2400-9.
- [35] YAN W, WISTUBA I I, EMMERT-BUCK M R, et al. Squamous cell carcinoma-similarities and differences among anatomical sites [J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2011, 1(3): 275-300[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC3175764.
- [36] MARTENS-UZUNOVA E S, BOTTCHER R, CROCE C M, et al. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer[J/OL]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1140-1151[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.003.
- [37] XU S, KONG D, CHEN Q, et al. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 129-143 [2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC5525255/. DOI:10.1186/s12943-017-0696-6.
- [38] TIAN F, XU J, XUE F, et al. TINCR expression is associated with unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170301[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC5529205/. DOI:10.1042/BSR 20170301.
- [39] MA J, GUO W, LI C. Ubiquitination in melanoma pathogenesis and treatment[J/OL]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1362-1377[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC5463089/. DOI: 10.1002/cam4.1069.
- [40] PITCOVSKI J, SHAHAR E, AIZENSHTEIN E, et al. Melanoma antigens and related immunological markers[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 115: 36-49[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.05.001.
- [41] UZDENSKEY A B, DEMYANENKO S V, BIBOV M Y. Signal transduction in human cutaneous melanoma and target drugs[J/OL]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(8): 843-866[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>.
- [42] SARKAR D, LEUNG E Y, BAGULEY B C, et al. Epigenetic regulation in human melanoma: past and future[J/OL]. *Epigenetics*, 2015, 10(2): 103-121[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC4622872/. DOI:10.1080/15592294.2014.1003746.
- [43] GIBB E A, BROWN C J, LAM W L. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas[J/OL]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 38-54[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC3098824/. DOI:10.1186/1476-4598-10-38.
- [44] LOEWEN G, JAYAWICKRAMARAJAH J, ZHUO Y, et al. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 90-99[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/> PMC4266198/. DOI:10.1186/s13045-014-0090-4.
- [45] IGUCHI T, UCHI R, NAMBARA S, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer[J/OL]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1385-1388[2017-08-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>.

[收稿日期] 2017-08-18

[修回日期] 2017-10-16

[本文编辑] 党瑞山

· 读者·作者·编者·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^- , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , P O_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用*; 核子激发态用正体 m,也可用*)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锘)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)