

长链非编码 RNA 在膀胱癌发生发展中的作用及其机制

The role and mechanism of long non-coding RNA in the occurrence and development of bladder cancer

王小飞 综述;汪磊,李宁忱 审阅(北京大学首钢医院 泌尿外科,北京 100144)

[摘要] 膀胱癌是泌尿系统器官中最常见的恶性肿瘤之一,其病因及发病机制尚不十分清楚,且其具有发病率高、恶性程度高以及术后易复发等特点,因此对其病因、发生发展的具体分子机制的研究及阐明,将有力地促进膀胱癌的诊断及治疗。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是细胞中一类转录本长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,占 RNA 总量的 98%。lncRNA 具有与 mRNA 相似的结构,经过转录后加工,也具有 polyA 尾巴和启动子结构,但是由于序列中缺少开放阅读框,而不参与或很少参与蛋白质编码。近年来,随着二代测序技术的广泛应用,越来越多的研究发现 lncRNA 在多个层面上参与细胞分化和个体发育等重要生命活动过程的调控,并与人类的重大疾病尤其是肿瘤密切相关。相关研究表明,lncRNA 参与靶基因的表达调控,在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。本文对 lncRNA 在膀胱癌方面的最新研究进展进行了文献综述。

[关键词] 长链非编码 RNA;膀胱癌;发生发展;研究进展

[中图分类号] R737.14; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)10-1072-05

膀胱癌的发病率在世界范围内居恶性肿瘤的第 11 位,其中在男性排名第 6^[1]。膀胱癌最常见的病理类型是尿路上皮癌,其中 70% 为非肌层浸润性膀胱癌,30% 为肌层浸润性膀胱癌,前者具有易于复发及进展的特点,而后者的预后较差,5 年生存率较低,进一步了解膀胱癌发生及发展的具体分子机制对于膀胱癌的诊断和治疗显得尤为重要。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,因缺乏有意义的开放阅读框,不参与或很少参与蛋白质编码,广泛存在于细胞核或细胞质中,在真核细胞中普遍被转录^[2]。lncRNA 起初被认为是基因组转录的“噪音”,是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具有生物学功能。然而,近年来的研究^[3-4]表明,lncRNA 参与了染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多种重要的调控过程。随着对 lncRNA 研究的深入,大量的实验研究表明 lncRNA 在膀胱癌的发生发展中扮演着重要的角色。本文就近年来 lncRNA 在膀胱癌发生发展中的作用及其机制研究进展作一综述。

1 lncRNA 在肿瘤中的作用机制

lncRNA 在肿瘤中一般通过以下机制发挥作用:(1)通过干扰转录因子与启动子结合、诱导蛋白修饰、促进染色体重构等方式影响下游基因的表达。例如,PRC2 复合体是一种重要的染色质重塑相关蛋白,lncRNA RepA 可招募 PRC2 到 Xist 基因启动子,

引发 Xist 启动子的组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸发生甲基化(H3K27me3),最终导致 X 染色体失活^[5];(2)通过与相应的剪接因子结合,干扰 mRNA 的剪接,形成不同的剪接形式。lncRNA MALAT1 由其初级转录物的 3' 端加工而来,主要位于剪接斑点。它与丝氨酸/精氨酸 (serine/arginine, SR) 剪接因子相互作用,并调控剪接因子在剪接斑点中的分布和磷酸化水平,从而改变 mRNA 前体的选择性剪接模式^[6-7];(3)通过与相应的调节因子结合,参与 mRNA 的降解,调控转录物的丰度。GONG 等^[8]发现,一种称为半 Stau1 结合位点 RNA (half-Stau1-binding site RNA, 1/2-sb-sRNA) 的 lncRNA 通过与 mRNA 的 3'-UTR 的 Alu 元件的不完全配对,形成 Stau1 结合位点,促进 Stau1 与 mRNA 结合,导致 mRNA 降解;(4)与特定蛋白质结合,lncRNA 转录本可调节相应基因或者蛋白的活性。PcGEM1 是在前列腺组织中特异性高表达的 lncRNA,有学者^[9]研究发现,PcGEM1 可以直接与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合并激活 AR,这导致了去势抵抗性前列腺癌的发生;(5)通过作为小分子 RNA (如 miRNA、piRNA) 的前体分子而发挥作用。

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项基金资助项目 (No.320.6750.15227)。Project supported the Clinical Research Special Program of Wu Jieping Medical Foundation (No.320.6750.15227)

[作者简介] 王小飞 (1991-),男,硕士生,主要从事长链非编码 RNA 与泌尿系肿瘤的基础研究,E-mail:1131700709@qq.com

[通信作者] 李宁忱 (LI Ningchen, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事泌尿系肿瘤的基础研究,E-mail:ningchen-li@126.com

例如,在淋巴瘤细胞中,lncRNA BIC可以通过加工处理产生 miRNA-155,从而通过 miRNA 信号通路发挥调控作用^[10];(6)作为竞争性内源的RNA(ceRNA)网络的一分子,参与调控 miRNA 和 mRNA 的表达。lncRNA 可以作为 miRNA 的诱饵发挥生理作用。POLISENNO 等^[11]研究发现,肿瘤抑制基因假基因 PTENP1 可能以诱饵的方式吸附一些特定的 miRNA,从而调控某些 miRNA 靶基因的表达。

2 lncRNA 在膀胱癌发生发展中的作用

近来研究证实,某些 lncRNA 在肿瘤中表达上调,另一些 lncRNA 则表达下调,具有促癌或抑癌作用。lncRNA 作为致癌或者抑癌基因,在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用^[12]。目前的研究表明,与膀胱癌相关的 lncRNAs 有母系遗传的印记基因——*H19*、尿路上皮癌相关基因 1(urothelial carcinoma antigen 1,*UCA1*)、肺腺癌转移相关转录本 1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1,*MALAT-1*)、母系表达基因 3(maternally expressed gene 3,*MEG3*)、浆细胞瘤转化迁移基因 1(plasmacytoma variant translocation 1,*PVT1*)、牛磺酸上调基因 1(taurine up-regulated 1,*TUG1*)、膀胱癌相关转录本 1(bladder cancer associated transcript 1,*BLACAT1* 又称 linc-UBC1)、小核仁 RNA 宿主基因 16(small nucleolar RNA host gene 16,*SNHG16*)、X 染色体失活特异转录本(X-inactive specific transcript,*XIST*)、*DUXAP9*、*DUXAP10*、*LINC01296*,下面就在膀胱癌中研究较为深入的几种 lncRNAs 及相关机制进行阐述。

2.1 H19

H19 基因位于人染色体 11p15.5,具有 5 个外显子及 4 个内含子,全长约为 2.3 kb。lncRNA *H19* 是第一个发现与癌症相关的 lncRNA,在肿瘤中发挥着重要的作用^[13]。

由于目前膀胱癌主要的诊断方式是有创性的膀胱镜检查,给患者增加了很大的痛苦。GIELCHINSKY 等^[14]利用 RT-PCR 技术分析膀胱癌患者及健康受试者尿细胞中 *H19* 的表达,发现膀胱癌患者尿细胞中 *H19* 的表达水平明显高于健康受试者,此项研究结果可以作为膀胱癌患者无创性检查手段的一个参考。

H19 基因的 5' 非翻译区编码一个 miRNA 分子,即 miR-675,*H19* 基因一方面通过 miR-675 下调抑癌基因 *RB* 而促进肿瘤的发生发展^[15],另一方面也可以通过其编码产物 lncRNA *H19* 发挥作用。LV 等^[16]首次证明了 *H19* 可能作为 miR-29b-3p 竞争性的内源性 RNA,与 miR-29b-3p 直接结合,逆转 miR-29b-3p 对 DNMT3B 的抑制作用,促进 DNMT3B 的表达,从而促进膀胱癌细胞的增殖、侵袭、转移以及上皮间质

转化(epithelial mesenchymal transition, EMT) 的发生。LUO 等^[17-18]研究发现,*H19* 在膀胱癌中的表达明显高于癌旁组织,当用 *H19*-siRNA 处理膀胱癌细胞株时,发现 *H19* 表达水平降低的同时,*ID2* 的表达水平也降低,膀胱癌细胞株的生长明显受到抑制。经分析发现,*ID2* 和 *H19* 之间存在一种正相关,而且 *H19* 对 *ID2* 有一个正性的调控作用,由此认为在膀胱癌细胞中过表达的 *H19* 激活了 *ID2*,从而促进了膀胱癌细胞的增殖能力,后续研究表明,*H19* 与膀胱癌的转移有关,在膀胱癌中 *H19* 与 *EZH2* 结合,随后激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,使上皮钙黏蛋白的表达受到抑制,诱导 EMT 的发生,从而促进了膀胱癌细胞的转移。总之,*H19* 有望成为一种新的药物靶点,对膀胱癌的早期诊断、治疗以及预后提供一个新思路。

2.2 UCA1

UCA1 基因位于人染色体 19p13.12,有 3 个外显子和 2 个内含子。作为 *UCA1* 基因的编码产物之一,lncRNA *UCA1* 可以通过调控多个基因的表达,在膀胱癌的发生、发展中发挥着重要作用。

研究^[19]发现,*UCA1* 可以通过激活 PI3-K/Akt 信号通路,从而调控 CREB 在膀胱癌细胞中的表达和磷酸化,进而影响膀胱癌细胞周期的分布,当 PI3-K/Akt 信号通路被抑制时,CREB 的表达下降,膀胱癌的细胞周期进程将会减慢,细胞增殖受到抑制,这可能是 *UCA1* 发挥促癌作用的一种机制。WANG 等^[20]利用 RNA pull-down 和 RIP 等实验技术验证了在膀胱癌细胞系中 *UCA1* 与染色质重塑因子 BRG1 直接结合,从而阻止 BRG1 被招募到其靶基因细胞周期抑制因子 P21 的启动子上,从而加快细胞周期的进程,促进细胞的增殖,当过表达 *UCA1* 时,P21 蛋白水平降低,促进细胞的增殖;当 *UCA1* 的表达水平降低时,细胞周期抑制因子 P21 蛋白的表达水平上调,从而抑制膀胱癌细胞的增殖。此外,*UCA1* 基因的一个转录因子 Ets-2,可以直接结合在 *UCA1* 启动子区域,从而促进其活化,当用 Ets-2 siRNAs 敲低 Ets-2 的表达时,能够通过使 Akt 信号通路失活,导致膀胱癌细胞凋亡增加,因此推测,膀胱癌细胞中 *UCA1* 的表达可能与 Ets-2 介导的抗凋亡过程相关的 Akt 信号通路的活化有关,此结论还有待进一步的验证^[21]。XUE 等^[22]利用生物信息学技术对 *UCA1* 核心启动子区域进行分析,发现了转录因子 C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein α) 直接结合在 *UCA1* 核心启动子区域,从而促进膀胱癌细胞系中 *UCA1* 的表达,以增加细胞的稳定性和减少细胞的凋亡,当用 C/EBP α siRNA 下调转录因子 C/EBP α 时,膀胱癌细胞系的稳定性下降,凋亡增加。研究^[23]发现,*UCA1* 通过活化 EMT 相关的调

节因子 ZEB1 和 ZEB2 等, 从而诱导 EMT 的发生, 进一步促进膀胱癌细胞的侵袭和转移, 另外, UCA1 也可以通过 hsa-miR-145-FSCN1 通路调控膀胱癌细胞的侵袭和转移, 因此可以通过抑制 UCA1 的表达, 从而抑制膀胱癌细胞的侵袭和转移。同时, UCA1 可以促进高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的表达, 并且抑制 miR-143 的表达, 从而促进膀胱癌细胞的侵袭以及 EMT 过程的发生^[24]。GOU 等^[25]研究发现, 骨形态发生蛋白 9 (BMP9) 可以通过上调 UCA1 的表达, 从而促进膀胱癌细胞的增殖和转移。

PAN 等^[26]研究发现, UCA1 可以增加膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨等化疗药物的抵抗性, 可能的机制是 UCA1 通过激活转录因子 CREB, 然后上调 miR-196a-5p 在膀胱癌细胞中的表达; miR-196a-5p 进一步可以调控 p27kip1 的表达, 从而介导膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨等化疗药物的抵抗性; 当抑制 UCA1 的表达时, 膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨等化疗药物的敏感性将会恢复。因此, UCA1 有望成为膀胱癌药物治疗的一个新靶点。最近研究^[27]发现, UCA1 通过激活 mTOR 信号通路, 在癌细胞的葡萄糖代谢中发挥重要的作用。另外, 二甲双胍可以降低 UCA1 在膀胱癌细胞中的表达, 因此推测二甲双胍可能通过降低 UCA1 的表达, 从而抑制 mTOR 信号通路, 进而抑制膀胱癌细胞的增殖和糖酵解; 当在膀胱癌细胞中转染外源性的 UCA1 时, 二甲双胍对细胞增殖的抑制及糖代谢过程的抑制作用更加明显, 该发现说明了 UCA1 作为调控靶点在膀胱癌治疗过程中的重要作用。此外, LI 等^[28]证明了 UCA1 可以通过 miR-195/ARL2 信号通路, 从而增强膀胱癌细胞线粒体的功能。由此可见, UCA1 将来有可能作为新的思路, 指导膀胱癌的早期诊断、分级分期以及治疗。

2.3 MALAT-1

MALAT-1 最初是在研究非小细胞肺癌时发现的。MALAT-1 基因位于 11q13.1, 长度约为 8.7 kb, 包含 1 个外显子, 与多系统恶性肿瘤的进展相关。

LI 等^[29]利用原位杂交等技术发现, MALAT-1 在膀胱癌细胞系中高表达与膀胱癌的组织学分级、临床分期以及淋巴结转移等相关, 高的临床分期、淋巴结转移阳性以及高的 MALAT-1 表达均可以作为膀胱癌患者整体生存率的预后判断指标。

lncRNA MALAT-1 不仅与膀胱癌细胞的增殖、远处转移有关, 而且与膀胱癌的恶性程度相关。HAN 等^[30]发现, MALAT-1 在癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织, 同时在浸润性膀胱癌中的表达水平显著高于非浸润性膀胱癌组织, 同时, 当用 MALAT1 siRNA 技术敲低 MALAT1 在膀胱癌细胞系中的表达时,

则膀胱癌细胞的增殖受到抑制, 侵袭和转移减少, 凋亡增加。后来, HAN 等^[31]研究发现在膀胱癌中 miRNA hsa-miR-125b 与致癌基因 SIRT7 和长链非编码 RNA MALAT1 的表达呈负相关, 当过表达 hsa-miR-125b 时, 可以抑制 SIRT7 和 MALAT1 的表达, 当敲低 hsa-miR-125b 时, 可以促进 SIRT7 和 MALAT1 的表达, 进而促进细胞的增殖、侵袭、转移以及抑制凋亡。因此得出结论, hsa-miR-125b 可以通过抑制 SIRT7 和 MALAT1 的表达来抑制膀胱癌的发展。此外, MALAT1 可能作为 miR-124 竞争性的内源性 RNA, 逆转 miR-124 对 foxq1 的抑制作用, 促进 foxq1 的表达, 从而促进膀胱癌细胞的增殖、侵袭和转移^[32]。EMT 在肿瘤远处转移过程中发挥着重要的作用。MALAT-1 在膀胱癌中正是通过改变细胞的黏附能力, 促使癌细胞 EMT, 从而协助肿瘤发生转移。研究表明, 下调 MALAT-1 表达后, 癌细胞中与 EMT 相关的锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1 (ZEB1)、ZEB2 和锌指转录因子 Slug 等蛋白减少, 与细胞黏附相关的上皮钙黏蛋白表达增加, 膀胱癌 EMT 过程受到明显抑制^[33]。另外, TGF- β 能够促进膀胱癌中 MALAT-1 的表达以及 EMT 的发生, 在膀胱癌细胞中, TGF- β 可以促进 MALAT-1 与多梳抑制复合物的组成成分 Suz12 结合, 然后促进神经钙黏蛋白的表达, 同时抑制上皮钙黏蛋白的表达, 结果会增加肿瘤细胞的恶性程度, 当靶向抑制 MALAT-1 或 Suz12 的表达时, 将会抑制由 TGF- β 介导的肿瘤细胞的侵袭和转移^[34]。这些结论与之前的研究结果相吻合, 更加说明了 MALAT-1 有望成为膀胱癌的一个治疗靶点。

2.4 MEG3

MEG3 基因是一个印迹基因, 定位于染色体 14q32.3, 研究表明, lncRNA MEG3 的表达与肿瘤的发生呈负相关, 在许多肿瘤中发挥抑制作用^[35]。

DUAN 等^[36]研究发现, 膀胱癌中 MEG3 的下调程度不仅与膀胱肿瘤分期有关, 而且与患者的无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 的长短有关, 并且证明了肿瘤患者血清中 MEG3 的水平有可能成为诊断和评估患者预后的一个重要的手段。

ZHOU 等^[37]通过实验证明, MEG3 在膀胱癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织, 过表达 MEG3 的膀胱癌细胞系的增殖及克隆形成能力显著下降, 可能与其介导的促凋亡作用有关。此外, 为了探讨 MEG3 与自噬在膀胱癌发生发展过程中的关系, YING 等^[38]发现在膀胱癌中自噬标志物 LC3-II mRNA 的表达水平显著升高, 并且与 MEG3 的表达水平呈明显的负相关 ($P=0.016$), 当敲除膀胱癌细胞株中的 MEG3 后, 自噬作用增强, 由此推测膀胱癌中 MEG3 与自噬激活有

关,MEG3可抑制自噬,从而抑制膀胱癌细胞的增殖。

2.5 其他与膀胱癌相关的lncRNA

其他已知的与膀胱癌相关的lncRNA有PVT1、TUG1、BLACAT1等。研究^[39-40]发现,PVT1、TUG1、BLACAT1等在膀胱癌组织及膀胱癌细胞株中的表达水平明显高于癌旁组织及正常膀胱细胞株,下调它们的表达时,可以明显抑制膀胱癌细胞的增殖、侵袭和转移,相应的分子机制还有待研究。秦英超等^[41]通过lncRNA双通道表达谱芯片分析4对尿路上皮癌及癌旁组织的lncRNAs表达差异,筛选出3个差异表达的lncRNA:DUXAP9、DUXAP10及LINC01296,并通过膀胱癌组织及细胞系进行验证,发现它们在膀胱癌组织及细胞系中的表达水平明显高于癌旁组织及正常膀胱细胞株。LV等^[42]研究发现,DUXAP10可以通过P13K/Akt/mTOR信号通路促进膀胱癌细胞的增殖,并且抑制其凋亡,有望成为膀胱癌诊断和治疗的新靶点。此外,ZHU等^[43]通过实验证明,lncRNA LSINCT5通过与NCYM相互作用,抑制GSK3 β 的活化,进而活化Wnt/ β -catenin信号通路并促进EMT的发生,从而促进膀胱癌的进展。

3 展望

近年来,lncRNA作为疾病尤其是癌症诊断、治疗靶点新的候选分子,展示了良好的应用前景。目前关于lncRNA与肿瘤相关联的证据大多来自于lncRNA表达水平差异及功能研究上,而lncRNA影响肿瘤增殖、转移、耐药、凋亡等具体的分子机制仍不清楚,尤其是与膀胱癌有关的lncRNA,目前其功能及影响肿瘤发生发展的分子机制还不十分清楚,仍需要继续深入探索。随着生物学技术的不断发展进步,未来可以利用分子生物学、蛋白质组学、细胞实验及动物实验解释肿瘤发生、发展过程中特定的lncRNA可能参与的调控作用、信号转导通路以及启动子等相关调控作用等等。通过多层次研究与膀胱癌相关的特定lncRNA的功能和调控机制,有助于寻找膀胱癌治疗的新靶点,为膀胱癌的靶向治疗和新药开发提供相关依据。

[参考文献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] KIM E D, SUNG S. Long noncoding RNA: unveiling hidden layer of gene regulatory networks[J]. *Trends Plant Sci*, 2012, 17(1): 16-21. DOI: 10.1016/j.tplants.2011.10.008.
- [3] LEE J T, BARTOLOMEI M S. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1308-1323. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.016.
- [4] 费帆,何永生,王友于,等. lncRNAANRIL在胶质瘤组织中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(4): 370-375. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.009.
- [5] LIU F, PYLE A M. 104 exploring the architecture of lncRNA RepA, a key player in X-chromosome inactivation[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2015, 33(Suppl 1): 65-66. DOI: 10.1080/07391102.2015.1032666.
- [6] WILUSZ J E, FREIER S M, SPECTOR D L. 3' end processing of a long nuclear-retained noncoding RNA yields a tRNA-like cytoplasmic RNA[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 919-932. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.012.
- [7] TRIPATHI V, ELLIS J D, SHEN Z, et al. The nuclear-retained non-coding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925-938. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.011.
- [8] GONG C, MAQUAT L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 284-288. DOI: 10.1038/nature09701.
- [9] ANG L, LIN C, JIN C, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 598-602. DOI: 10.1038/nature12451.
- [10] ANGRAND P O, VENNIN C, Le BOURHIS X, et al. The role of long non-coding RNAs in genome formatting and expression[J/OL]. *Front Genet*, 2015, 6: 165[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413816/>. DOI: 10.3389/fgene.2015.00165.
- [11] POLISENO L, SALMENA L, ZHANG J W, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033-1038. DOI: 10.1038/nature09144.
- [12] LIU B, SUN L, LIU Q, et al. A cytoplasmic NF-kappaB interacting long noncoding RNA blocks IkappaB phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(3): 370-381. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.004.
- [13] GIBB E A, VUCIC E A, ENFIELD K S, et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25915[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185064/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0025915.
- [14] GIELCHINSKY I, GILON M, ABU-LAIL R, et al. H19 non-coding RNA in urine cells detects urothelial carcinoma: a pilot study[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(7): 661-666. DOI: 10.1080/1354750X.2016.1276625.
- [15] KENIRY A, OXLEY D, MONNIER P, et al. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(7): 659-665. DOI: 10.1038/ncb2521.
- [16] LV M, ZHONG Z, HUANG M, et al. lncRNA H19 regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by miR-29b-3p as competing endogenous RNA[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(10): 1887-1899. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.08.001.
- [17] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Upregulated H19 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating ID2 expression[J]. *FEBS J*, 2013, 280(7): 1709-1716. DOI: 10.1111/febs.12185.
- [18] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression[J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213-221.

- DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.033.
- [19] YANG C, LI X, WANG Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells[J]. *Gene*, 2012, 496(1): 8-16. DOI: 10.1016/j.gene.2012.01.012.
- [20] WANG X, GONG Y, JIN B, et al. Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 induces cell replication by inhibiting BRG1 in 5637 cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1281-1290. DOI: 10.3892/or.2014.3309.
- [21] WU W, ZHANG S, LI X, et al. Ets-2 regulates cell apoptosis via the Akt pathway, through the regulation of urothelial cancer associated 1, a long non-coding RNA, in bladder cancer cells[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73920[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771932/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0073920.
- [22] XUE M, LI X, WU W, et al. Upregulation of long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 by CCAAT/enhancer binding protein alpha contributes to bladder cancer cell growth and reduced apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 1993-2000. DOI: 10.3892/or.2014.3092.
- [23] XUE M, PANG H, LI X, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1 / 2-FSCN1 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(1): 18-27. DOI: 10.1111/cas.12844.
- [24] LUO J, CHEN J, LI H, et al. LncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143 / HMGB1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5556-5562. DOI: 10.3892/ol.2017.6886.
- [25] GOU L, LIU M, XIA J, et al. BMP9 promotes the proliferation and migration of bladder cancer cells through up-regulating lncRNA UCA1[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4). pii: E1116[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979556/>. DOI: 10.3390/ijms19041116.
- [26] PAN J, LI X, WU W, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cisplatin/gemcitabine resistance through CREB modulating miR-196a-5p in bladder cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(1): 64-76. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.015.
- [27] LI T, SUN X, JIANG X. UCA1 involved in the metformin-regulated bladder cancer cell proliferation and glycolysis[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317710823. DOI: 10.1177/1010428317710823.
- [28] LI H J, SUN X M, LI Z K, et al. LncRNAUCA1 promotes mitochondrial function of bladder cancer via the miR-195/ARL2 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2548-2561. DOI: 10.1159/000484507.
- [29] LI C, CUI Y, LIU L F, et al. High expression of long noncoding RNA MALAT1 indicates a poor prognosis and promotes clinical progression and metastasis in bladder cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(5): 570-576. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.001.
- [30] HAN Y, LIU Y, NIE L, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder[J/OL]. *Urology*, 2013, 81(1): e201-209[2018-05-28]. [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(12\)01025-4/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(12)01025-4/fulltext). DOI: 10.1016/j.urology.2012.08.044.
- [31] HAN Y, LIU Y, ZHANG H, et al. Hsa-miR-125b suppresses bladder cancer development by down-regulating oncogene SIRT7 and oncogenic long noncoding RNA MALAT1[J/OL]. *FEBS Lett*, 2013. pii: S0014-5793(13)00780-1[2018-05-28]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1873-3468](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1873-3468). DOI: 10.1016/j.febslet.2013.10.023.
- [32] JIAO D, LI Z, ZHU M, et al. LncRNAMALAT1 promotes tumor growth and metastasis by targeting miR-124/foxq1 in bladder transitional cell carcinoma(BTCC)[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(4): 748-760[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934564/>.
- [33] YING L, CHEN Q, WANG Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(9): 2289-2294. DOI: 10.1039/c2mb25070e.
- [34] FAN Y, SHEN B, TAN M, et al. TGF-beta-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1531-1541. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1455.
- [35] ZHANG Q, SU M, LU G, et al. The complexity of bladder cancer: long noncoding RNAs are on the stage[J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 101[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846905/>. DOI: 10.1186/1476-4598-12-101.
- [36] DUAN W, DU L, JIANG X, et al. Identification of a serum circulating lncRNA panel for the diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78850-78858. DOI: 10.18632/oncotarget.12880.
- [37] ZHOU Y, ZHANG X, KLIBANSKI A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor[J/OL]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45-53[2018-05-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738193/>. DOI: 10.1530/JME-12-0008.
- [38] YING L, HUANG Y, CHEN H, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2013, 9(3): 407-411. DOI: 10.1039/c2mb25386k.
- [39] HAN Y, LIU Y, GUI Y, et al. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 555-559. DOI: 10.1002/jso.23264.
- [40] HE W, CAI Q, SUN F, et al. linc-UBC1 physically associates with polycomb repressive complex 2 (PRC2) and acts as a negative prognostic factor for lymph node metastasis and survival in bladder cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10): 1528-1537. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.010.
- [41] 秦英超, 汪磊, 宫雁冰, 等. 长链非编码RNA DUXAP9, DUXAP10 和 LINC01296 在膀胱癌细胞系中的特异性高表达研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2016, (10): 921-925. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2016.10.016.
- [42] LV X Y, MA L, CHEN J F, et al. Knock down of DUXAP10 inhibits proliferation and promotes apoptosis in bladder cancer cells via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1): 288-294. DOI: 10.3892/ijo.2017.4195.
- [43] ZHU X, LI Y, ZHAO S, et al. LSINCT5 activates Wnt/beta-catenin signaling by interacting with NCYM to promote bladder cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3): 299-306. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.05.076.

[收稿日期] 2018-05-28

[修回日期] 2018-08-20

[本文编辑] 党瑞山