

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.11.013

· 综述 ·

长链非编码 RNA 与肺癌

Long non-coding RNA and lung cancer

郭梦玲 综述; 陈艳 审阅(昆明医科大学第三附属医院 肿瘤研究所, 云南 昆明 650000)

[摘要] 长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的小分子 RNA, 不具有蛋白编码功能, 起初被认为是基因组转录的“噪音”, 近年来却被证实在生物体内对基因的表达具有调控作用, 与肿瘤的发生发展密切相关。肺癌是一种严重危害人们健康的恶性肿瘤性疾病, 研究发现 lncRNA 在肺肿瘤中表达失调, 异常表达的 lncRNA 能作为关键的调控因子, 参与多种生物学过程, 影响肿瘤转移与侵袭、肺癌细胞的增殖和凋亡、肿瘤血管生成及调节肿瘤耐药, 为肺癌临床治疗提供新思路。此外, lncRNA 还可作为潜在的生物标志物用于肺癌早期诊断及评估肺癌预后。本文就 lncRNA 在肺癌研究中的进展进行综述。

[关键词] 肺癌; 长链非编码 RNA; 基因调控

[中图分类号] R734.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)11-1289-06

肺癌发病率及病死率居于恶性肿瘤的首位, 是全球癌症相关死亡的主要原因^[1]。根据组织病理学的不同, 肺癌可分为两种类型: 小细胞肺癌(占 15%) 和非小细胞肺癌(NSCLC, 占 85%)^[2]。由于肺癌早期缺乏特异性临床症状, 肺癌确诊通常在晚期, 患者 5 年生存率仅为 16%~18%^[3]。肺癌发生和演进的生物学进程受多种因素的调控, 认识肺癌相关调节因子、探索肺癌发生的分子学机制, 对实现肺癌早发现、早诊断、早治疗具有重要意义。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 具有明显表达的细胞或组织特异性, 在表观遗传学水平、转录水平及转录后水平对基因的表达具有调控作用^[4]。研究^[5]发现, lncRNA 在肺癌中的表达水平与癌旁组织存在显著差异, 提示 lncRNA 可能影响肿瘤发生发展。进一步研究^[6]发现, lncRNA 通过参与包括染色质修饰、基因表达调控、细胞分化等在内的多种细胞学进程, 影响肿瘤转移与侵袭、肿瘤细胞的增殖和凋亡、肿瘤血管生成及调节肿瘤耐药, 促进或抑制肺癌的发生发展, 为肺癌治疗提供新策略。此外, lncRNA 还可作为潜在的生物标志物用于包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的早期诊断及疾病预后。

1 lncRNA 的结构特点及分子生物学功能

lncRNA 普遍存在于细胞质与细胞核中^[7], 其典型特征是具有长度大于 200 nt 的核苷酸链, 没有可检测到的编码蛋白质的开放阅读框^[8]。根据编码转录物的长度, lncRNA 可以大致分为 5 类: 普通 lncRNA、基因间区 lncRNA、位于基因间区的超长链非编码 RNA、宏 RNA (macroRNA) 以及与启动子相关联的 lncRNA^[9]。随着人们对 lncRNA 认识的不断加深, 发

现 lncRNA 可能通过以下 5 种途径产生: (1) 编码基因发生框插入, 转成一个与先前编码序列合并的 lncRNA; (2) 染色质重排; (3) 反转录转座作用复制产生 lncRNA; (4) lncRNA 序列局部重复复制产生; (5) 功能性 lncRNA 由转位因子插入基因组中产生^[10]。

lncRNA 通过 RNA 聚合酶 II 转录, 与 mRNA 转录本相似, 具有与 mRNA 相似的结构区域^[9], 同时 lncRNA 具有复杂保守的二级空间结构, 能提供与核酸分子 DNA、RNA 及蛋白质识别的结合位点序列^[7], 从而形成由 lncRNA 参与的基因表达调控网络, 影响包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的发生发展。随着人们对非编码 RNA 分子遗传学认识的不断提高, 发现 lncRNA 主要通过以下多个可能的功能影响细胞的分化、迁移、侵袭、耐药及细胞周期调控等生物学进程。lncRNA 在细胞质中的分子生物学功能: (1) 与 miRNA 竞争性结合发挥海绵作用, 从而阻止 miRNA 与其靶 mRNA 结合; (2) 与 mRNA 或 miRNA 形成 RNA-RNA 互补双链, 影响 mRNA 的稳定性; (3) lncRNA 与 mRNA 序列部分互补配对并与相关调控因子相互作用, 影响 mRNA 翻译。lncRNA 在细胞核中的分子生物学功能: (1) 通过与 primRNA 形成互

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81560380); 云南省卫生科技项目资助 (No. 2017NS203); 云南省卫生计生委医学学科带头人培养计划资助项目 (No. D-201601)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81560380), the Project of Medical and Health Technology Development Program of Yunnan Province (No. 2017NS203), and the Academic Leaders Training Program of Yunnan Provincial Health and Family Planning Commission (No. D-201601)

[作者简介] 郭梦玲 (1993-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤靶向治疗的基础研究, E-mail: 1614755527@qq.com

[通信作者] 陈艳 (CHEN Yan, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤靶向治疗相关研究, E-mail: Chenyanyn@163.com

补双链或调节 SR 蛋白, 招募转录因子影响基因的转录过程; (2) 被剪接至 pri-miRNA 中, 参与 miRNA 的加工过程; (3) 招募染色质修饰复合物(如 PRC2) 以修饰染色质状态^[11]。

2 LncRNA 与肺癌的发生发展

肿瘤的发生发展过程是基因表达失调的结果, 通常涉及癌基因的激活或抑癌基因的抑制^[12], lncRNA 能作为关键的调控因子影响肿瘤侵袭和转移、肿瘤细胞增殖和凋亡、肿瘤血管生成及调节肿瘤耐药, 与肺癌的发生发展密切相关。

2.1 LncRNA 参与肺癌的侵袭和转移

肺肿瘤局部浸润和远处转移的生物学特性是导致肺癌发病率和病死率居高不下的主要原因, 而这与癌细胞的 EMT 现象密切相关^[13]。异常表达的 lncRNA 可通过调控信号通路基因的表达在肺癌的转移和侵袭过程中扮演重要角色。PENG 等^[14]研究发现, lncRNA TP73-AS1 与肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 等生物学进程密切相关, 进一步研究表明 lncRNA TP73-AS1 可通过诱导肺腺癌中 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活促进肺癌细胞的转移。剪切多聚腺苷酸化特异性因子 7 (cleavage and polyadenylation specific factor 7, CPSF7) 是 CPSF 复合物成员之一, 在 mRNA 聚腺苷酸化和 mRNA 3' 末端成熟中起关键作用。研究^[15]发现, miR-625-5P 可通过靶向下调 CPSF7 的表达从而抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, LINC00958 可充当 miR-625-5p 的“海绵”, 竞争性结合 miR-625-5p, 抑制其与靶基因 CPSF7 mRNA 的互补配对, 从而促进肺癌的转移和侵袭。研究^[16]发现 lncRNA FTH1P3 可通过诱导 EMT 的发生增强 NSCLC 细胞的转移和侵袭性, 在此过程中 N-钙黏着蛋白、波形蛋白和 Snail 蛋白的表达上调, E-钙黏着蛋白表达下调, 但铁蛋白重链 1 假基因 3 (ferritin heavy chain 1 pseudogene 3, FTH1P3) 诱导 EMT 的潜在机制尚不完全清楚, 需要进一步研究探索。LncRNA 作为分子表达途径的重要调控因子对肺癌的转移和侵袭也可发挥抑制作用, 如 lncRNA NKILA 在肺癌组织中的表达较癌旁组织显著下调, 并可通过 IL-11/STAT3 信号传导抑制肺癌的增殖和迁移^[17]。

2.2 LncRNA 与肺癌细胞增殖和凋亡

微小 RNA (miRNA) 是由长度小于 24 个核苷酸组成的非编码 RNA, 具有基因调控功能。大量研究证实, lncRNA 可通过与 miRNA 相互作用, 在肺癌的发生和演进过程中发挥重要作用。研究^[18]发现, lncRNA FGD5-AS1 可吸附结合 hsa-miR-107, 上调成纤维细胞生长因子受体样 1 (FGFRL1) 的表达, 促进

肺癌细胞的增殖。LncRNA MIR503HG 可直接靶向下调 miR-489-3p 和 miR-625-5p 的表达, 从而促进 NSCLC 的增殖并抑制其凋亡^[19]。研究人员发现, 与癌旁组织相比, lncRNA GMDS-AS1 在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 组织和细胞中的表达显著下调, 其可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 竞争性结合 miR-96-5P, 上调圆柱瘤病基因 (cylindromatosis, CYLD) 的表达, 抑制肺癌细胞的增殖以及促进细胞凋亡进程^[20]。

2.3 LncRNA 与肺癌血管生成

肿瘤新生血管具有高通性、不规则血管化、血管内渗入及未成熟血管形成等特征^[21], 由于病理性增生血管结构及功能的异常, 肿瘤新生血管在肺癌的发生发展中发挥了十分重要作用。研究^[22]发现 lncRNA FBXL19-AS1 通过靶向 miR-431-5p/RAF1 轴参与肺肿瘤的进展和新生血管生成。LncRNA 浆细胞瘤变体易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 可抑制 miR-29c 的表达同时 miR-29c 可直接靶向作用于血管内皮生长因子 (VEGF), 减少肺癌血管的生成^[23]。血管生成拟态 (VM) 是不依赖机体内皮细胞血管生成的肿瘤微循环模式, 与肿瘤的生长、分化程度、侵袭性等密切相关。研究发现 LINC00312 通过与转录因子 Y-框结合蛋白 1 (YBX1) 靶向结合, 诱导血管生成 VM, 促进肿瘤新生血管的形成^[24]。YU 等研究^[25]发现, lncRNA MALAT1 上存在雌激素受体 β (ER β) 的基因结合位点, ER β 通过与 MALAT1 启动子上的雌激素反应元件 (estrogen response element, ERE) 互补配对, 正向调控 MALAT1 的表达, 过表达的 MALAT1 靶向作用于 miR-145-5p, 增加神经前体细胞发育下调表达蛋白 9 (neural precursor cell expressed developmentally down-regulated 9, NEDD9) 的表达, 促进 NSCLC VM 的形成和细胞侵袭。

2.4 LncRNA 参与调节肺癌耐药

肺癌耐药机制复杂, 目前尚无明确定论。随着研究的逐渐深入, 越来越多的证据表明 lncRNA 的异常表达是影响肺癌细胞耐药性的关键因素。顺铂具有抗癌谱广、作用强等特点, 是目前用于肺癌治疗最广泛的基础化疗药物。但由于获得性耐药的存在, 基于顺铂的化学疗法面临着巨大的挑战。因此, 了解顺铂耐药的相关分子机制, 对提高药物临床反应率具有重要意义。LncRNA 作为细胞生物学的关键调节因子已被证明与化疗药物的耐药性密切相关。研究发现 LINC00221 在耐顺铂的 NSCLC 组织和细胞中高表达, LINC00221 可通过下游 miR-519a/ZBTB5 信号转导轴调节肺癌细胞对顺铂的敏感性^[26]。自噬效应蛋白 Beclin-1 参与调控细胞的自噬

前体的形成,与包括肺癌在内的多种疾病的发生发展密切相关。研究^[27]发现,PVT1可能作为miR-216b的竞争性内源RNA,通过miR-216b/Beclin-1途径调节细胞凋亡和自噬,从而抑制受体肺癌细胞对顺铂的敏感性。LIU等^[28]研究发现,肺腺癌耐顺铂细胞系A549/DDP中母体表达基因3(maternally expressed gene 3,MEG3)的表达显著下调,上调其表达后细胞中P53蛋白表达水平增加而Bcl-x1蛋白水平降低,其结果表现为细胞增殖受到抑制及细胞凋亡数增加,肺腺癌细胞对顺铂耐药性显著降低。

分子靶向治疗作为近年来肿瘤治疗的重要手段,在肺癌的临床治疗中发挥了十分重要的作用,然而靶向治疗药物耐药不可避免。LncRNA可参与调节靶向治疗药物耐药机制的形成。WANG等^[29]研究

发现,lncRNA SNHG5的过表达可使耐吉非替尼的肺腺癌细胞对吉非替尼治疗的敏感性增加,其发生的潜在机制是小核仁RNA宿主基因5(small nucleolar RNA host gene 5,SNHG5)通过抑制miR-377的表达,上调PC9细胞(EGFR突变NSCLC细胞)中caspase-1的表达,使肺癌细胞对吉非替尼的抗性降低。另有研究^[30]发现与亲本肺癌细胞HCC827和HCC4006相比,lncRNA H19在吉非替尼抗性细胞中表达显著上调,此外,高表达lncRNA H19的细胞外囊泡可将其传递至敏感细胞,使后者具有耐药性,但lncRNA H19参与调控吉非替尼耐药的潜在机制尚不完全清楚,需要进一步研究探索。

表1 LncRNA在肺癌中的调控机制

生物学作用	lncRNA	靶点	潜在调控机制	参考文献
参与肺癌的侵袭和转移	lncRNA TP73-AS1	Wnt、 β -catenin	促进细胞的转移	[14-17]
	LINC00958	miR-625-5p、CPSF7	促进肺癌的转移和侵袭	
	lncRNA FTH1P3	EMT相关蛋白	促进NSCLC的转移和侵袭性	
影响肺癌细胞增殖和凋亡	lncRNA NKILA	IL-11、STAT3	抑制肺癌的增殖和迁移	[18-20]
	lncRNA FGD5-AS1	miR-107、FGFRL1	促进肺癌细胞的增殖	
	lncRNA MIR503HG	miR-489-3p、	促进NSCLC的增殖并抑制其凋亡	
	lncRNA GMDS-AS1	miR-625-5p miR-96-5p、CYLD	抑制肺癌细胞的增殖以及诱导细胞凋亡	
参与肺癌新生血管生成	lncRNA FBXL19-AS1	miR-431-5p、RAF1	参与肺肿瘤的进展和新生血管生成	[22-25]
	lncRNA PVT1	miR-29c、VEGF	促进血管生成	
	LINC00312	YBX1	促进肿瘤新生血管的形成	
	lncRNA MALAT1	ER β 、miR-145-5p、NEDD9	促进NSCLC VM的形成和细胞侵袭	
调节肺癌耐药	LINC00221	miR-519a、ZBTB5	调节细胞对顺铂的敏感性	[26-30]
	lncRNA PVT1	miR-216b、Beclin-1	调节细胞凋亡和自噬,从而抑制受体肺癌细胞对顺铂的敏感性	
	lncRNA MEG3	P53、Bcl-x1	增加细胞对顺铂的敏感性	
	lncRNA SNHG5	miR-377、CASP1	使细胞对吉非替尼的抗性降低	
	lncRNA H19	—	增强细胞对吉非替尼的耐药性	

3 LncRNA与肺癌诊断

越来越多的研究表明,异常表达的lncRNA是癌症检测的关键因子,可作为非侵入性的肿瘤标志物,在肺癌的早期诊断中发挥不可替代的作用。研究^[31]发现,NSCLC患者血清样本中循环lncRNA SPRY4-IT1、ANRIL和NEAT1的表达显著上调,其中ANRIL对NSCLC具有较高的诊断价值(AUC=0.798),通过进一步检测分析发现,上述三种lncRNA联合诊断肺癌的AUC值为0.876,灵敏度为82.8%,特异性为92.3%,表明ANRIL联合SPRY4-IT1、NEAT1可提高

肺癌患者的诊断阳性率,更有利于肺癌的早期诊断。NSCLC患者的肿瘤组织或血清中lncRNA XIST($P < 0.05$)和HIF1A-AS1($P < 0.05$)的表达水平显著高于健康对照组,此外与术前相比,手术治疗后血清XIST和HIF1A-AS1水平显著降低。通过对XIST和HIF1A-AS1行ROC曲线分析,结果显示XIST诊断肺癌的AUC值为0.834,HIF1A-AS1诊断肺癌的AUC值为0.876,两者联合诊断肺癌的AUC值为0.931,提示XIST和HIF1A-AS1可能会成为肺癌早期诊断的潜在分子指标^[32]。LUO等^[33]通过应用RT-qPCR检测NSCLC患者和肺部良性疾病患者血清lncRNA H19

的相对表达水平,发现H19的表达在肺癌血清中显著上调。进一步研究发现,H19诊断肺癌的AUC值为0.73,敏感性为67.74%,特异性为63.08%。随着研究的逐渐深入,越来越多的lncRNA被证实具有早期诊断肺癌的价值。一项研究^[34]发现,血清lncRNA SNHG5在I期NSCLC患者中的表达显著低于健康对照组和肺部良性结节者,提示SNHG5可作为肺癌早期诊断分子标志物,SNHG5诊断肺癌的AUC值为0.735(0.647~0.812),敏感性和特异性分别为68.33%和76.67%。上述研究表明了lncRNA作为肿瘤生物标志物分子,能有效区分肺癌患者、健康体检者、肺部良性疾病者,对肺癌的早期诊断具有十分重要地意义。

4 lncRNA与肺癌治疗

lncRNA参与调控信号通路基因的表达与肺癌的发生发展密切相关。进一步研究发现,lncRNA可作为分子靶向治疗的关键突破点,沉默、阻断、破坏致癌性lncRNA或恢复抑癌因子lncRNA的功能,能有效抑制肺癌细胞的恶性生物学行为及调节肿瘤耐药,对肺癌治疗具有重要意义^[35]。研究人员发现通过将lncRNA MALAT1模拟物转染至肺癌细胞中,过表达的MALAT1可靶向miR-197-3p和调节p120连接蛋白(p120-ctn)表达来显著降低癌细胞对化疗药物的敏感性。此外,在NSCLC模型小鼠中转染MALAT1模拟物后肿瘤组织增大^[36]。反义寡核苷酸链(antisense oligonucleotide, ASO)具有抑制特定RNA表达的功能。通过构建反义寡核苷酸纳米颗粒组合(ASO-Au-TAT NPs)向A549细胞递送MALAT1特异性反义核苷酸,能够极大程度地降低致癌因子MALAT1的表达,从而抑制肺癌细胞的体外迁移^[37]。LI等^[38]研究发现,lncRNA BCAR4可作为肺癌治疗的潜在靶点,敲低BCAR4可抑制肺癌细胞的侵袭,转移和增殖,诱导细胞周期停滞并增加细胞凋亡。此外,下调BCAR4的表达还可抑制肺癌在体内动物模型中的转移。该过程发生的潜在机制与EMT密切相关。姜黄素对包括肺癌在内的多种癌症具有抗肿瘤作用,其可通过下调lncRNA UCA1抑制Wnt和mTOR通路相关基因的表达,显著促进A549细胞的凋亡,这个发现可能为肺癌临床治疗提供新策略^[39]。lncRNA TMPO-AS1是一种功能性RNA,在包括肺癌在内的多种肿瘤中表达失调。最新研究^[40]发现,TMPO-AS1的沉默能诱导细胞凋亡和G1/S阻滞,抑制肺癌细胞的增殖、侵袭同时下调TMPO-AS1能显著降低肺肿瘤在小鼠模型中生长和增殖。此外,TMPO-AS1具有miR-383-5p的基因结合位点,上

调miR-383-5p可显著抑制TMPO-AS1的表达。这些发现表明了抗肿瘤药物及包括RNAi、ASO、lncRNA/miRNA模拟物等在内的RNA干扰术可能影响肺癌相关调控因子lncRNA的表达水平,对lncRNA指导下调节肺癌耐药、诱导细胞凋亡及治疗肺癌增殖、转移、侵袭等具有重要意义。

5 lncRNA与肺癌预后

大量研究证实异常表达的lncRNA与肺癌预后密切相关,其可作为潜在的分子标志物,预测肿瘤组织分化程度、淋巴结转移情况、TNM分期、肿瘤大小,对肺癌临床诊疗具有重要意义。研究人员发现lncRNA AFAP1-AS1在NSCLC组织中的表达显著上调,通过进行Cox多因素回归分析,结果显示lncRNA AFAP1-AS1是影响NSCLC患者整体生存期(OS)的独立危险因素^[41]。lncRNA TBULC在106例NSCLC肿瘤组织中的表达水平高于癌旁组织, TBULC的高表达可促进肺癌细胞的转移和侵袭, TBULC可作为NSCLC患者的独立预后因素 [$P=0.030, OR=0.513(0.281\sim 0.936)$],能有效评估肺癌患者预后情况^[42]。近年来,越来越多的lncRNA被证实具有肿瘤预后潜能。研究^[43]发现, lncRNA HOTAIRM1的表达水平与组织病理学分化、肿瘤大小和淋巴结转移存在显著相关性,且其表达水平与肺腺癌、I~II期NSCLC及有吸烟史的NSCLC患者的OS有关(HOTAIRM1的高表达可促进上述患者OS的延长)。DU等^[44]研究表明, LINC0042646的表达水平与肺癌的临床分期具有一定的相关性 ($P<0.05$)。此外, LINC0042646低表达组的OS ($HR=0.81, P=0.044$)显著低于高表达组,而无病生存(DFS)期 ($HR=0.97, P=0.82$)在两组之间无明显差异。这些研究结果揭示了lncRNA作为肿瘤预后相关分子指标,其在肿瘤中的表达水平可用于评估肺癌患者的临床病理学特征及总生存期。

6 小结

综上所述,lncRNA通过调节肿瘤耐药及影响肺癌细胞的恶性生物学行为如肿瘤的转移与侵袭、肺癌细胞的增殖与凋亡、肿瘤血管新生,参与肺癌的发生与演进过程,为肺癌临床治疗提供新思路。此外,lncRNA是具有巨大潜力的分子标志物,有助于癌症早期诊断及预测肺癌预后情况。虽然越来越多的证据表明lncRNA在肿瘤的发生发展中具有重要作用,但目前lncRNA在肺癌中的研究还处于初级阶段,对lncRNA的结构和功能还缺乏详细的了解。未来,有必要进一步研究lncRNA的二级或三级结构,以阐明

其功能序列和调控机制。随着研究的逐渐深入, lncRNA 被证实在体外细胞实验和动物肿瘤模型中能作为肺癌治疗的潜在靶点, 为肺癌临床治疗带来新希望。但由于组织特异性传递、潜在的靶外效应、lncRNA 介导的毒性及免疫激活等挑战的存在, lncRNA 的靶向策略离临床直接应用还有很长一段距离。未来, 有必要进一步研究开发有效的 lncRNA 调节剂, 以减少靶外效应对肺癌治疗的潜在影响。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] WEIDLE U H, BIRZELE F, NOPORA A. MicroRNAs as potential targets for therapeutic intervention with metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2019, 16(2): 99-119. DOI:10.21873/cgp.20116.
- [3] TANOUE L T. Lung cancer screening[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(4): 327-335. DOI:10.1097/mcp.0000000000000287.
- [4] SU M, XIAO Y, TANG J, et al. Role of lncRNA and EZH2 interaction/regulatory network in lung cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(22): 4156-4165. DOI:10.7150/jca.27098.
- [5] MITRA S A, MITRA A P, TRICHE T J. A central role for long non-coding RNA in cancer[J]. *Front Genet*, 2012, 3: 17. DOI:10.3389/fgene.2012.00017.
- [6] LU T, WANG Y, CHEN D, et al. Potential clinical application of lncRNAs in non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8045-8052. DOI:10.2147/ott.s178431.
- [7] 杨思琦, 姚颀, 宋启斌. 非小细胞肺癌中 lncRNA 表达的研究现状[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(32): 38-41.
- [8] GUTTMAN M, AMIT I, GARBER M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. *Nature*, 2009, 458(7235): 223-227. DOI:10.1038/nature07672.
- [9] WANG N, YU Y, XU B, et al. Pivotal prognostic and diagnostic role of the long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 1 expression in human cancer (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 771-782. DOI:10.3892/mmr.2018.9721.
- [10] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641. DOI:10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [11] ZHANG F F, LUO Y H, WANG H, et al. Metastasis-associated long noncoding RNAs in gastrointestinal cancer: Implications for novel biomarkers and therapeutic targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(39): 8735-8749. DOI:10.3748/wjg.v22.i39.8735.
- [12] CHEN Z, LEI T, CHEN X, et al. Long non-coding RNA in lung cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504: 190-200. DOI:10.1016/j.cca.2019.11.031.
- [13] 方蕾, 金艺凤. miRNA 与肺癌的关系[J]. *辽宁医学院学报*, 2016, 37(1): 109-112. DOI:10.13847/j.cnki.lnmu.2016.01.038.
- [14] PENG Y, XU Y, YANG G M, et al. Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 inhibited cell proliferation and metastasis through wnt/ β -catenin pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9599-9610. DOI:10.2147/ott.s215543.
- [15] YANG L H, LI L L, ZHOU Z Z, et al. SP₁ induced long non-coding RNA LINC00958 overexpression facilitate cell proliferation, migration and invasion in lung adenocarcinoma via mediating miR-625-5p/CPSF7 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 1-14. DOI:10.1186/s12935-020-1099-0.
- [16] LI Z X, WANG Y D. Long non-coding RNA FTH1P3 promotes the metastasis and aggressiveness of non-small cell lung carcinoma by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10):3782-3790.
- [17] LIU D, SHI X. Long non-coding RNA NKILA inhibits proliferation and migration of lung cancer via IL-11/STAT3 signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(7): 2595-2603.
- [18] FAN Y, LI H, YU Z, et al. Long non-coding RNA FGD5-AS1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through sponging hsa-miR-107 to up-regulate FGFR1[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1) : BSR20193309. DOI:10.1042/bsr20193309.
- [19] DAO R N, WUDU M L, HUI L P, et al. Knockdown of lncRNA MIR503HG suppresses proliferation and promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cells by regulating miR-489-3p and miR-625-5p[J]. *Pathol - Res Pract*, 2020, 216(3): 152823. DOI:10.1016/j.prp.2020.152823.
- [20] ZHAO M, XIN X F, ZHANG J Y, et al. LncRNA GMDS-AS1 inhibits lung adenocarcinoma development by regulating miR-96-5p/CYLD signaling[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 1196-1208. DOI:10.1002/cam4.2776.
- [21] MATSUNAGA S, TOMITA S. The effect of PHD inhibitor on tumor microenvironment and tumor immune response[J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2020, 155(1): 35-39. DOI:10.1254/fpj.19119.
- [22] JIANG Q, CHENG L, MA D, et al. FBXL19-AS1 exerts oncogenic function by sponging miR-431-5p to regulate RAF₁ expression in lung cancer[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1) : BSR20181804. DOI:10.1042/bsr20181804.
- [23] MAO Z, XU B, HE L, et al. PVT1 promotes angiogenesis by regulating miR-29c/vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5418-5425. DOI:10.12659/msm.917601.
- [24] PENG Z, WANG J, SHAN B, et al. The long noncoding RNA LINC00312 induces lung adenocarcinoma migration and vasculogenic mimicry through directly binding YBX1[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 167. DOI:10.1186/s12943-018-0920-z.
- [25] YU W W, DING J, HE M, et al. Estrogen receptor β promotes the vasculogenic mimicry (VM) and cell invasion via altering the lncRNA-MALAT1/miR-145-5p/NEDD9 signals in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(8): 1225-1238. DOI:10.1038/s41388-018-0463-1.
- [26] TANG H P, HAN X Z, LI M, et al. Linc00221 modulates cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer via sponging miR-519a[J]. *Biochimie*, 2019, 162: 134-143. DOI:10.1016/j.biochi.2019.04.019.
- [27] CHEN L, HAN X, HU Z, et al. The PVT1/miR-216b/Beclin-1 regulates cisplatin sensitivity of NSCLC cells via modulating autophagy and apoptosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5): 921-931. DOI:10.1007/s00280-019-03808-3.
- [28] LIU J, WAN L, LU K, et al. The long noncoding RNA MEG3

- contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0114586[2020-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992654/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0114586.
- [29] WANG Z X, PAN L M, YU H X, et al. The long non-coding RNA SNHG5 regulates gefitinib resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting miR-377/CASP1 axis[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180400. DOI:10.1042/bsr20180400.
- [30] LEI Y, GUO W, CHEN B, et al. Tumor-released lncRNA H19 promotes gefitinib resistance via packaging into exosomes in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(6): 3438-3446. DOI:10.3892/or.2018.6762.
- [31] HU X D, BAO J T, WANG Z, et al. The plasma lncRNA acting as fingerprint in non-small-cell lung cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(3): 3497-3504. DOI:10.1007/s13277-015-4023-9.
- [32] TANTAI J, HU D, YANG Y, et al. Combined identification of long non-coding RNA XIST and HIF1A-AS1 in serum as an effective screening for non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7887-7895.
- [33] LUO J, LI Q, PAN J, et al. Expression level of long noncoding RNA H19 in plasma of patients with nonsmall cell lung cancer and its clinical significance[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(4): 860-863. DOI:10.4103/jcrt.jcrt_733_17.
- [34] 陈刚, 史少明, 邢雅军, 等. 非小细胞肺癌患者外周血中 lncRNA SNHG5 的表达及诊断意义[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(22): 3457-3462. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.22.007.
- [35] 张亚琛, 梁迪, 靳晶, 等. 非小细胞肺癌相关 lncRNA 的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(1): 43-49. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2018.01.06.
- [36] YANG T, LI H, CHEN T, et al. LncRNA MALAT1 depressed chemo-sensitivity of NSCLC cells through directly functioning on miR-197-3p/p120 catenin axis[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(3): 270-283. DOI:10.14348/molcells.2019.2364.
- [37] GONG N Q, TENG X C, LI J H, et al. Antisense oligonucleotide-conjugated nanostructure-targeting lncRNA MALAT1 inhibits cancer metastasis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(1): 37-42. DOI:10.1021/acsami.8b18288.
- [38] LI N, GAO W J, LIU N S. LncRNA BCAR4 promotes proliferation, invasion and metastasis of non-small cell lung cancer cells by affecting epithelial-mesenchymal transition[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9): 2075-2086.
- [39] WANG W H, CHEN J, ZHANG B R, et al. Curcumin inhibits proliferation and enhances apoptosis in A549 cells by downregulating lncRNA UCA1[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(7): 402-407. DOI:10.1691/ph.2018.8402.
- [40] MU X Q, WU H B, LIU J, et al. Long noncoding RNA TMPO-AS1 promotes lung adenocarcinoma progression and is negatively regulated by miR-383-5p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109989. DOI:10.1016/j.biopha.2020.109989.
- [41] 程永华, 曾琛, 张新锋. LncRNA AFAP1-AS1 在非小细胞肺癌组织中的表达及与患者预后的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(11): 2031-2035. DOI:10.3969/j.issn.1009-6663.2019.11.022.
- [42] ZHENG S, LU Z, LIU C, et al. The TGF β -induced long non-coding RNA TBULC promotes the invasion and migration of non-small cell lung cancer cells and indicates poor prognosis[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1340. DOI:10.3389/fonc.2019.01340.
- [43] XIONG F, YIN H, ZHANG H, et al. Clinicopathologic features and the prognostic implications of long noncoding RNA HOTAIRM1 in non-small cell lung cancer[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(1): 47-53. DOI:10.1089/gtmb.2019.0102.
- [44] DU W J, SUN J, GU J D, et al. Bioinformatics analysis of LINC00426 expression in lung cancer and its correlation with patients' prognosis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(1): 150-155. DOI: 10.1111/1759-7714.13228.

[收稿日期] 2020-03-02

[修回日期] 2020-11-04

[本文编辑] 黄静怡