

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.010

lncRNA HULC 在膀胱癌组织中的表达及其对 5637 细胞恶性生物学行为的影响

赵阳, 葛雷, 单中杰(郑州人民医院 泌尿外科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:**探讨长链非编码RNA(lncRNA)HULC在膀胱癌组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系,以及沉默HULC对膀胱癌5637细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭的影响。**方法:**选取2014年6月至2017年12月郑州人民医院手术切除的102例膀胱癌患者的癌及癌旁组织标本,以及人膀胱癌细胞株5637和人正常膀胱上皮细胞株SV-HUC-1,用qPCR法检测膀胱癌组织及细胞中HULC的表达,并分析HULC表达与膀胱癌患者临床病理特征的相关性,通过Kaplan-Meier生存曲线评估HULC对预后的影响。利用siRNA干扰技术将si-HULC、si-NC质粒转染进5637细胞中,分别采用CCK-8法、流式细胞术、划痕愈合实验及Transwell小室法检测沉默HULC对5637细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响。**结果:**膀胱癌组织中HULC的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.01$),HULC表达水平与患者肿瘤分级、肿瘤分期及淋巴结转移相关联(均 $P<0.05$),HULC高表达患者的OS与PFS明显低于低表达者(均 $P<0.05$)。5637细胞中HULC的表达水平明显高于SV-HUC-1细胞($P<0.01$),沉默HULC后的5637细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著降低(均 $P<0.01$)、细胞凋亡率明显升高($P<0.01$)。**结论:**lncRNA HULC在膀胱癌组织及5637细胞中均高表达,沉默HULC表达可抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力并促进凋亡。

[关键词] 长链非编码RNA HULC;膀胱癌;5637细胞;增殖;侵袭;预后

[中图分类号] R737.14; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0060-07

Expression of lncRNA HULC in bladder cancer tissues and its effect on the malignant biological behaviors of 5637 cells

ZHAO Yang, GE Lei, SHAN Zhongjie (Department of Urology, People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) HULC in bladder cancer tissues and its relationship with the clinicopathological features of patients, as well as the effect of silencing HULC on the proliferation, apoptosis, migration and invasion of bladder cancer 5637 cells. **Methods:** A total of 102 pairs of cancer tissue and adjacent normal tissue samples from bladder cancer patients who underwent surgical resection in Zhengzhou People's Hospital from June 2014 to December 2017 were selected, as well as bladder cancer 5637 cell line and human normal bladder epithelial SV-HUC-1 cell line. The expression of HULC in bladder cancer tissues and cells was detected by qPCR, and the correlation between HULC and clinicopathological features of bladder cancer patients was analyzed. The effect of HULC on prognosis was evaluated by Kaplan-Meier survival curve. si-HULC and si-NC plasmids were transfected into 5637 cells by siRNA interference technology, and the effects of silencing HULC on proliferation, apoptosis, migration and invasion of 5637 cells were determined by CCK-8, Flow cytometry, Wound-healing assay and Transwell method, respectively. **Results:** The expression of HULC in bladder cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues ($P<0.05$), and its expression level was correlated with tumor grade, tumor stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The OS and PFS of patients with high HULC expression were significantly lower than those with low expression (all $P<0.05$). The expression level of HULC in 5637 cells was significantly higher than that in SV-HUC-1 cells ($P<0.01$). After silencing HULC, the proliferation, migration and invasion of 5637 cells were significantly decreased ($P<0.01$), and the apoptosis rate was significantly increased ($P<0.01$). **Conclusion:** lncRNA HULC is highly expressed in bladder cancer tissues and 5637 cells. Silencing HULC expression can inhibit the proliferation, migration and invasion but promote apoptosis of bladder cancer cells.

[Key words] long non-coding RNA HULC (lncRNA HULC); bladder cancer; 5637 cell; proliferation; invasion; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(1): 60-66. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.010]

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划资助项目(No. LHGJ20191077)。Project supported by the Medical Science and Technology Research Project of Henan Province (No. LHGJ20191077)

[作者简介] 赵阳(1978-),男,学士,主治医师,主要从事泌尿外科疾病的临床研究,E-mail: Haiying1968@outlook.com

[通信作者] 单中杰(SHAN Zhongjie, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事泌尿系肿瘤的临床研究,E-mail: ZJShan1978@outlook.com

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,具有高发率和高病死率,严重威胁人类的生命健康^[1]。尽管手术切除、放疗、化疗及靶向治疗技术在不断提升和发展,但膀胱癌的复发率仍较高^[2]。因此,寻找膀胱癌诊断标志物和治疗靶点,并证实其与膀胱癌的生物学特性及预后的相关性具有重要的临床意义。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,能在表观遗传学、转录及转录后等多种水平调控基因表达,在病理生理过程中起着重要的调控作用^[3-4]。近年的研究^[5]显示,lncRNA可以通过多种信号途径在肿瘤的发生、发展中发挥作用。肝癌上调的lncRNA(lncRNA highly upregulated in liver cancer, lncRNA HULC)在多种肿瘤中高表达,与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[6-8]。然而,目前关于HULC在膀胱癌中的研究相对较少。本研究通过检测膀胱癌组织中HULC表达水平,探讨其与膀胱癌患者临床病理特征和预后的关系;并通过siRNA抑制膀胱5637细胞中HULC的表达,观察HULC对5637细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响,并探讨其在膀胱癌中的作用机制,为膀胱癌的靶向治疗奠定分子生物学基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年6月至2017年12月郑州人民医院泌尿外科手术切除并经病理学证实的102例膀胱癌患者的癌及癌旁组织标本。所有患者的临床及随访资料均完整,术前均未进行放疗、化疗及其他肿瘤相关治疗,未合并其他系统肿瘤及感染性疾病等。对所有膀胱癌患者定期复查随访,随访时间截至2019年6月,观察:(1)总生存期(overall survival, OS)为确诊至病死或最后一次随访的时间;(2)无进展生存期(progression-free survival, PFS)为确诊到首次发现局部、区域性或远处转移或最后一次随访的时间。术前均告知并签署知情同意书,研究方案征得郑州人民医院医学伦理委员会的批准。

1.2 细胞系及主要试剂

人膀胱癌细胞株5637及正常膀胱上皮细胞株SV-HUC-1购自中国科学院上海细胞库。

RPMI 1640培养基、胎牛血清、胰蛋白酶购自美国Gibco公司,TRIzol试剂、Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司,逆转录试剂盒和SYBR Green荧光定量试剂盒购自日本TaKaRa公司,CCK-8试剂盒购自美国Sigma公司,Annexin V/PI细胞凋亡检测试剂盒购自美国Sigma-Aldrich公司,HULC干扰序列

(si-HULC)、阴性对照序列(si-NC)及引物由北京擎科生物科技有限公司合成(表1)。

表1 HULC干扰序列及引物序列

Tab.1 HULC interference sequences and primer sequences

Gene	Primer sequence
si-HULC-1	5'-GCCGAAUAUUCUUUGUUUAAAA-3'
si-HULC-2	5'-GUGAUCCAAAAUGCAUAUGUAUC-3'
si-HULC-3	5'-AUCAUCAAAACUGAAACUAGAAU-3'
si-NC	5'-CCUUAUAUGUUCUGGAAUUUU-3'
HULC	F: 5'-ATCTGCAAGCCAGGAAGAGTC-3' R: 5'-CTTGCTTGATGCTTTGGTCTGT-3'
GAPDH	F: 5'-AGGCAACTAGGATGGTGTGG-3' R: 5'-TTGATTTGGAGGGATCTCG-3'

1.3 细胞培养、转染及分组

将5637细胞及SV-HUC-1细胞置于含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μg/ml链霉素的RPMI 1640培养基中,于37℃、5%CO₂的培养箱中培养。取对数期生长状态良好的细胞,按照1×10⁴孔接种到96孔板中,待细胞汇合度达到60%~70%时,按照Lipofectamine 2000转染试剂说明书的方法分别将si-HULC和si-NC质粒转染进5637细胞中,每组设6个复孔。转染48 h后进行后续实验。将细胞分成3组,即si-HULC组(转染si-HULC质粒)、si-NC(转染siRNA阴性对照质粒)和NC组(只添加转染试剂),每组设6个复孔。

1.4 qPCR法检测膀胱癌组织和细胞中HULC的表达水平

使用TRIzol试剂提取膀胱癌组织及细胞中总RNA,并进行定量和纯度分析。取2 μg总RNA,按照逆转录试剂盒说明书进行逆转录合成cDNA。采用qPCR仪(Applied Biosystems 7600型,ABI,美国)检测HULC的相对表达量。引物序列见表1。PCR反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,72℃ 15 s,共40个循环。以GAPDH为内参,用2^{-ΔΔCt}法计算HULC的相对表达量。

1.5 CCK-8法检测5637细胞的增殖能力

将转染48 h的各组细胞用胰酶消化后用完全培养基重悬,然后接种至96孔板中(1×10⁴细胞/孔),每孔设5个复孔。37℃、5%CO₂培养箱中分别培养24、48、72、96 h后,更换新鲜培养基,加入CCK-8溶液,继续培养2 h。在多功能酶标仪上检测波长在450 nm处的光密度(D)值。

1.6 流式细胞术检测5637细胞的凋亡率

将转染48 h的各组细胞消化后,重悬于结合缓

冲液中,混匀后加入 5 μl Annexin V,避光染色 10 min 后,再加入 50 mg/L 的 PI 染色液,室温避光反应 5 min。流式细胞仪检测 Annexin V 阳性细胞比例以确定细胞的凋亡率。

1.7 细胞划痕愈合实验检测 5637 细胞的迁移能力

分别取各组转染 48 h 后对数期生长的细胞接种到 6 孔板中(细胞密度 1×10^6)进行培养,待细胞汇合度达 80% 时,更换为新鲜的无血清培养基饥饿培养 12 h,采用 200 μl 的枪头垂直于培养板进行划线,PBS 洗去细胞碎片。每孔中加入含有 10% 血清的 DMEM 培养基,然后在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中继续培养,分别于 0、24 h 拍照并测量划痕宽度,计算划痕愈合率。划痕愈合率=(0 h 划痕宽度-24 h 划痕宽度)/0 h 划痕宽度 $\times 100\%$ 。

1.8 Transwell 小室法检测 5637 细胞的侵袭能力

实验前将 Matrigel 基质胶用 RPMI 1640 培养基稀释后,均匀铺于 Transwell 小室上室内并晾干。将转染细胞以 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 接种至 Transwell 的上室,下室内加入含 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度的恒温细胞培养箱中培养 24 h,取出小室,PBS 冲洗后,于无水乙醇中固定 20 min。结晶

紫染色后,用棉签擦拭掉上室中未穿过的细胞,于倒置显微镜下($\times 400$)随机选择 5 个视野,计数穿膜细胞数,以此表示细胞侵袭能力。

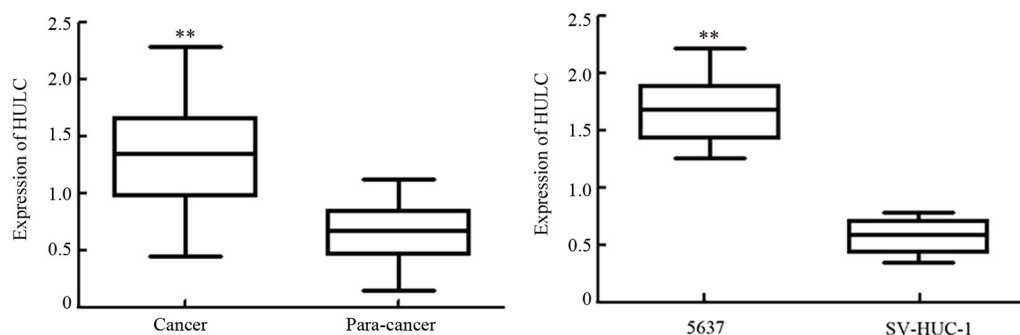
1.9 统计学处理

qPCR 法、CCK-8 法、流式细胞术、细胞划痕愈合实验、Transwell 小室法等实验均重复 3 次。用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料用百分率表示,采用卡方检验;生存曲线评估采用 Kaplan-Meier 法,组间比较采用 Log rank 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HULC 在膀胱癌组织和 5637 细胞中均高表达

qPCR 法检测结果(图 1)显示,膀胱癌组织中 HULC 的表达水平显著高于癌旁组织($t=14.625$, $P < 0.01$);5637 细胞中 HULC 的表达水平明显高于 SV-HUC-1 细胞($t=10.376$, $P < 0.01$)。



** $P < 0.01$ vs Para-cancer tissues or SV-HUC-1 cells

图 1 HULC 在膀胱癌组织和 5637 细胞中的表达

Fig.1 Expression of HULC in bladder cancer tissues and 5637 cells

2.2 HULC 表达与膀胱癌患者临床病理特征的关系

根据膀胱癌组织中 HULC 表达的中位值(1.355)将膀胱癌患者分为高表达组(≥ 1.355)和低表达组(< 1.355)。统计分析结果(表 2)显示,HULC 表达水平与膀胱癌患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤数量及肿瘤大小均无关联(均 $P > 0.05$),而与肿瘤分级、肿瘤分期及淋巴结转移等相关联(均 $P < 0.05$)。

2.3 HULC 表达与膀胱癌患者预后的关系

用 Kaplan-Maier 生存分析和 Log rank 检验评估了膀胱癌组织中 HULC 表达水平与患者 OS 和 PFS 的关系,结果(图 2)发现,HULC 低表达组患者的 OS 及 PFS 均显著长于高表达组($\chi^2=4.344, 3.989$,

均 $P < 0.05$)。结果提示,膀胱癌组织中 HULC 表达与患者的生存时间密切相关。

2.4 转染 si-HULC 后 5637 细胞中 HULC 低表达

qPCR 法检测结果(图 3)显示,转染 48 h 时 siHULC-1、siHULC-2 和 siHULC-3 组 5637 细胞中 HULC 的表达水平明显低于 NC 组和 si-NC 组($t=18.337, 14.583, 10.634$, 均 $P < 0.01$);si-NC 组和 NC 组间 HULC 的表达水平差异比较无统计学意义($t=0.772, P > 0.05$)。结果表明,沉默 HULC 后 5637 细胞中 HULC 的表达水平显著降低,且以 siHULC-1 组细胞表达降低更为显著,所以后续实验选用该细胞株。

表 2 HULC 表达与膀胱癌患者临床病理特征的关系 [n(%)]

Tab.2 Relationship between HULC expression and clinicopathological features of bladder cancer patients [n(%)]

Clinicopathological feature	N	Expression of HULC		χ^2	P
		Low	High		
Age (t/a)				2.511	0.113
≤65	52	22 (42.31)	30 (57.69)		
>65	50	29 (58.00)	21 (42.00)		
Gender				0.358	0.550
Male	57	27 (47.37)	30 (52.63)		
Female	45	24 (53.33)	21 (46.67)		
Smoking				1.998	0.157
No	61	34 (55.74)	27 (44.26)		
Yes	41	17 (41.46)	24 (58.54)		
Tumor number				0.634	0.426
Angle	56	26 (46.43)	30 (53.57)		
Multiple	46	25 (54.35)	21 (45.65)		
Tumor side (d/cm)				2.519	0.113
≤3	48	28 (58.33)	20 (41.67)		
>3	54	23 (42.59)	31 (57.41)		
Tumor grade				6.668	0.010
Low	47	30 (63.83)	17 (36.17)		
High	55	21 (38.18)	34 (61.82)		
Tumor staging				4.812	0.028
Ta-T1	57	34 (59.65)	23 (40.35)		
T2-T4	45	17 (37.78)	28 (62.22)		
Lymph node metastasis				4.292	0.038
No	77	43 (55.84)	34 (44.16)		
Yes	25	8 (32.00)	17 (68.00)		

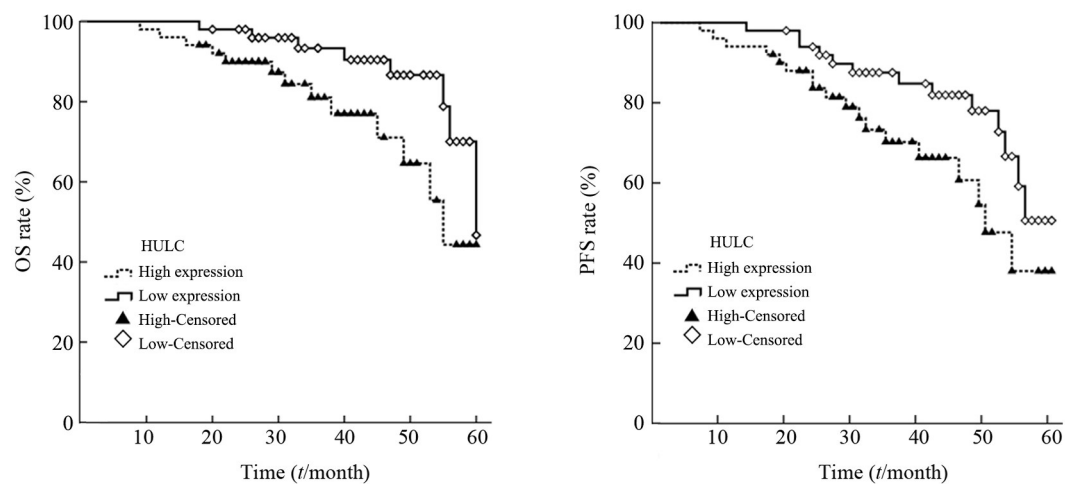


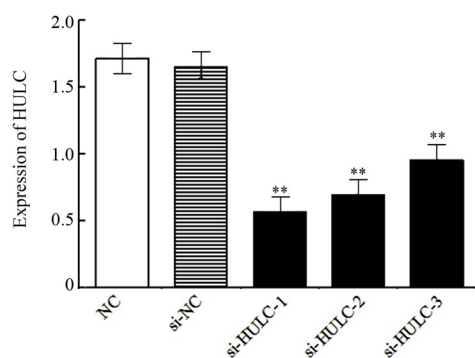
图 2 HULC 表达与膀胱癌患者 OS 和 PFS 的关系

Fig.2 Relationship between HULC expression and OS/PFS of bladder cancer patients

2.5 沉默 HULC 显著降低 5637 细胞的增殖能力

CCK-8 法检测结果(图 4)显示, si-HULC 组细胞在 72、96 h 时的增殖能力显著低于 NC 组和 si-NC 组($t=4.159、6.222$, 均 $P<0.01$), si-NC 组和 NC 组间比

较差异无统计学意义($t=0.541、0.490, P>0.05$)。结果提示, 沉默 HULC 表达能够显著降低 5637 细胞的增殖能力。



** $P < 0.01$ vs NC or si-NC group

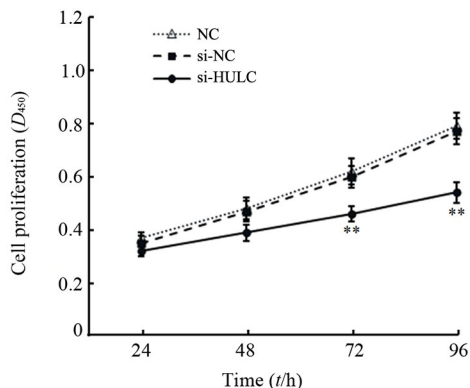
图3 转染siRNA对5637细胞中HULC表达的影响

Fig.3 Effect of siRNA transfection on HULC expression in 5637 cells

2.6 沉默HULC促进5637细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图5)显示,si-HULC组5637细胞的凋亡率显著高于NC组和si-NC组($t=9.094$ 、

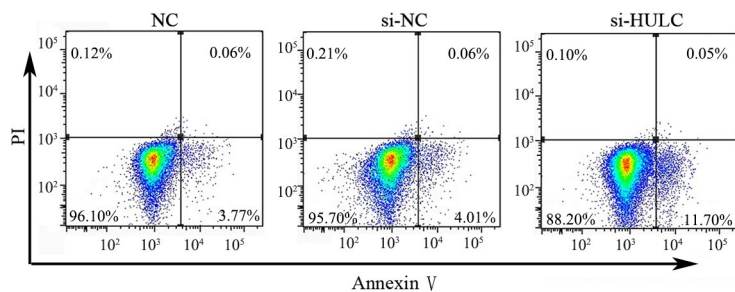
8.861,均 $P < 0.01$),si-NC组和NC组间差异比较无统计学意义($t=0.395$, $P > 0.05$)。结果表明,沉默HULC表达显著提高5637细胞的凋亡率。



** $P < 0.01$ vs NC or si-NC group

图4 沉默HULC对5637细胞增殖的影响

Fig.4 Effect of silencing HULC on proliferation of 5637 cells



** $P < 0.01$ vs NC or si-NC group

图5 沉默HULC对5637细胞凋亡的影响

Fig.5 Effect of silencing HULC on apoptosis of 5637 cells

2.7 沉默HULC抑制5637细胞的迁移和侵袭能力

划痕愈合实验结果(图6A)显示,在细胞划痕后24 h,si-HULC组5637细胞的划痕愈合率明显低于NC组和si-NC组($t=6.906$ 、 6.587 ,均 $P < 0.01$)。Transwell小室法检测结果(图6B)显示,si-HULC组的侵袭细胞数量明显少于NC组和si-NC组($t=9.309$ 、 9.249 ,均 $P < 0.01$)。结果提示,沉默HULC表达能够显著抑制5637细胞的迁移与侵袭能力。

3 讨论

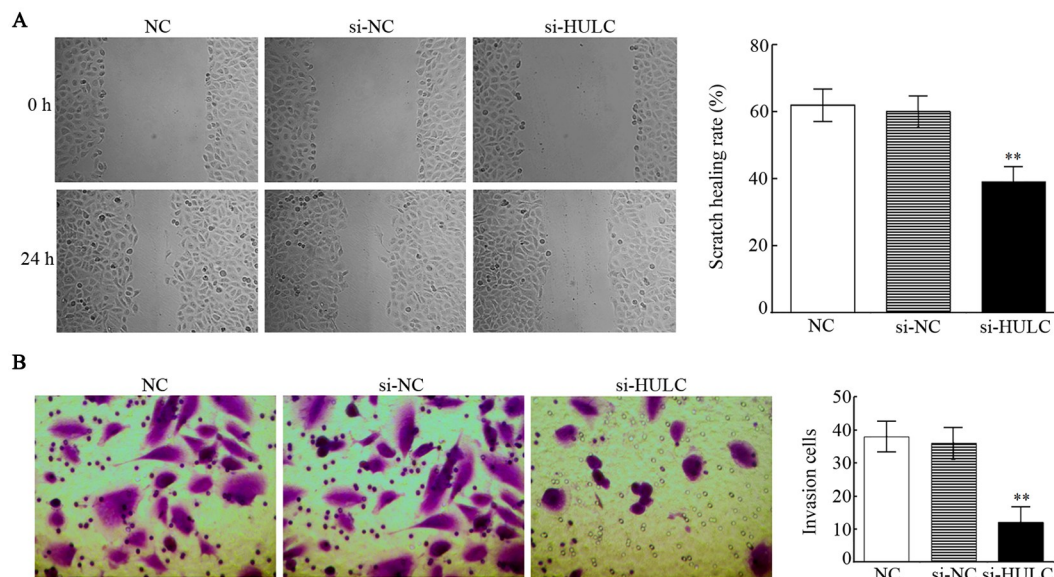
膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其发生率呈逐年上升趋势,然而其确切的发病机制尚不清楚^[9]。随着深度测序、基因芯片及原位杂交等技术的快速发展和应用,lncRNA在肿瘤中的作用也备受关注。研究^[10-11]发现,lncRNA可以通过调控基因转录和表观遗传信号的转导,参与恶性肿瘤的发生、发展,有望成为肿瘤早期诊断和治疗的靶标。近年来的研究^[12-14]发现,膀胱癌中存在多种异常表达的

lncRNA,可作为膀胱癌治疗的潜在靶点。

HULC是PANZITT等^[15]首次在肝癌中发现的高表达lncRNA,其在多种类型恶性肿瘤中高表达,且与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[16-17]。LI等^[18]研究发现,HULC在肝癌组织中高表达,其表达与患者TNM分期、肝内转移、肝癌复发和术后生存期相关;同时体内外实验证实,下调HULC能抑制肝癌细胞的增殖和转移。苏文等^[19]研究发现,HULC在口腔鳞状细胞癌组织及细胞中高表达,下调HULC可抑制口腔鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并促进肿瘤细胞凋亡。JIN等^[20]研究表明,HULC在胃癌患者血清中高表达,其表达与患者肿瘤大小、肿瘤分期、远处转移、淋巴结转移和幽门螺杆菌感染等相关,且是胃癌早期诊断及预后评估的良好指标。然而,HULC与膀胱癌的关系尚未明了。本研究通过检测HULC在膀胱癌组织中的表达水平发现,HULC在膀胱癌组织中高表达,且与肿瘤分级、肿瘤分期、淋巴结转移密切相关(均 $P < 0.05$),同时生存分析发现

HULC高表达与膀胱癌患者的不良预后有关,此结果与在乳腺癌^[21]、宫颈癌^[22]等多种肿瘤中的研究结果一致,进一步证明HULC在恶性肿瘤发生、发展及预后

中的意义。同时本研究还发现,HULC在膀胱癌5637细胞中的表达水平高于SV-HUC-1细胞,与组织中的表达情况具有一致性。



** $P < 0.01$ vs NC or si-NC group

A: The scratch healing test was used to detect the migration ability of cells ($\times 100$);

B: Transwell assay was used to detect the invasion ability of cells (crystal violet staining, $\times 400$)

图6 沉默HULC对5637细胞迁移及侵袭的影响

Fig.6 Effects of silencing HULC on migration and invasion of 5637 cells

为进一步探讨HULC在膀胱癌发生进展中的作用,本研究采用慢病毒感染技术在5637细胞中沉默HULC表达。结果发现,沉默HULC后,5637细胞的增殖、迁移和侵袭能力均明显降低、凋亡率明显升高,结果表明HULC的异常表达与膀胱癌的恶性生物学行为相关。同时WANG等^[23]研究发现,HULC可通过ZIC2和PI3K/AKT信号通路调控膀胱癌T24和RT4细胞的增殖和凋亡,提示HULC在膀胱癌的发生发展中扮演重要角色。本研究也存在一定的局限性,比如样本来自同一医院机构,样本数量相对较少,不能进行详细亚组分析,因此在后续的实验研究中应扩大样本数量进行多中心分析研究。

综上所述,HULC在膀胱癌组织和细胞中高表达,其表达水平与肿瘤分级、肿瘤分期、淋巴结转移及不良预后密切相关,沉默HULC表达能够抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并促进凋亡。本研究初步论证了HULC在膀胱癌发生发展过程中的作用,然而其更深入的作用及潜在的分子机制仍需进一步探索。

[参考文献]

[1] 程帆. 膀胱肿瘤的实验研究现状与展望[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(9): 1591-1594. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.

09.001.

- [2] 杨玉帛. 膀胱癌靶向治疗研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(2): 274-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2017.02.033.
- [3] LI J, MENG H, BAI Y, et al. Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis[J]. *Oncol Res*, 2016, 23(5): 205-217. DOI: 10.3727/096504016x14549667334007.
- [4] 熊坤, 邓江, 黄文良, 等. 长链非编码RNA参与调控成骨细胞分化和破骨细胞的生成[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(14):2229-2234. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2553.
- [5] SANCHEZ CALLE A, KAWAMURA Y, YAMAMOTO Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7): 2093-2100. DOI:10.1111/cas.13642.
- [6] 叶华, 何波, 陈捷, 等. 长链非编码RNA HULC在胆管癌中促进细胞迁移和侵袭的机制[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(8):1401-1405. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.08.019.
- [7] XU Y, LI J, WANG P, et al. LncRNA HULC promotes lung squamous cell carcinoma by regulating PTPRO via NF- κ B[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 35(6): 120(12): 19415-19421. DOI: 10.1002/jcb.29119.
- [8] 周超, 郭昊, 刘彦, 等. 长链非编码RNA HULC影响下游相关靶点调控肝癌细胞的迁移和侵袭行为[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(7): 513-518. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.007.
- [9] CRISPEN P L, KUSMARTSEV S. Mechanisms of immune evasion in bladder cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(1):3-14. DOI:10.1007/s00262-019-02443-4.
- [10] 邢益桓, 付斌, 夏鹰. lncRNA XIST介导的ceRNA调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27

- (9): 1062-1067. DOI:3872/j.issn.1007-385x.2020.09.016.
- [11] 张强, 王长利. 长链非编码RNA及与肿瘤相关性的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2018, 41(6): 556-560, 封3. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2018.06.018.
- [12] TUO Z Y, ZHANG J B, XUE W. LncRNA TP73-AS1 predicts the prognosis of bladder cancer patients and functions as a suppressor for bladder cancer by EMT pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(4): 875-881. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.010.
- [13] ZHAN Y H, LI Y F, GUAN B, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 promotes proliferation and suppresses apoptosis of bladder cancer cells through upregulating Bcl-2[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76656-76665[2020-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652733/>. DOI:10.18632/oncotarget.20795.
- [14] 亢华银, 平秦榕. 长链非编码RNA在膀胱癌中的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(5): 847-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2018.05.045.
- [15] PANZITT K, TSCHERNATSCH M M, GUELLY C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 330-342. DOI:10.1053/j.gastro.2006.08.026.
- [16] 李倩, 何杰. 长链非编码RNA HULC在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国科学技术大学学报, 2018, 48(10): 810-813, 837. DOI: 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.007.
- [17] LI Y, LIU Y H, CHEN X, et al. Effect of long non-coding RNA highly up-regulated in liver cancer (HULC) on the prognosis of cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 83246-83250[2020-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669964/>. DOI:10.18632/oncotarget.18452.
- [18] LI S P, XU H X, YU Y, et al. LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42431-42446[2020-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5173146/>. DOI:10.18632/oncotarget.9883.
- [19] 苏文, 王宇帆, 王锋, 等. 肝细胞癌上调的长链非编码RNA对口腔鳞状细胞癌细胞生物学行为的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(11): 760-765. DOI:10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.11.008.
- [20] JIN C J, SHI W, WANG F, et al. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51763-51772[2020-06-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5239513/>. DOI:10.18632/oncotarget.10107.
- [21] 黄振宇, 杨剑波, 凌雪君, 等. lncRNA HUIIC和miR-9-5p在乳腺癌中的表达水平及临床意义[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(4): 360-365. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.04.015.
- [22] WANG Y F, ZHANG S, LI X Q, et al. Expression of lncRNA HULC in cervical cancer and its correlation with tumor progression and patient survival[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 3987-3991.
- [23] WANG J T, MA W M, LIU Y D. Long non-coding RNA HULC promotes bladder cancer cells proliferation but inhibits apoptosis via regulation of ZIC2 and PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(4): 425-434. DOI:10.3233/CBM-170188.

[收稿日期] 2020-08-04

[修回日期] 2020-11-29

[本文编辑] 党瑞山