

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.015

· 综述 ·

## 长链非编码 RNA 在恶性黑色素瘤侵袭和转移中作用的研究进展

### Research progress on the role of long non-coding RNA in the invasion and metastasis of malignant melanoma

王蓉 综述; 袁涛 审阅 (昆明医科大学 第三附属医院 骨外一科, 云南 昆明 650118)

**[摘要]** 恶性黑色素瘤(malignant melanoma)是恶性程度极高的皮肤恶性肿瘤,其多数发生淋巴结或血液远处转移,转移性恶性黑色素患者5年生存率仅5%~10%,转移是恶性黑色素瘤患者存活率低的重要原因。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是不具备蛋白质编码功能且长度普遍大于200个核苷酸的RNA分子,lncRNA差异性表达可能通过调节上皮-间质转化(EMT)相关因素、改变细胞外基质(ECM)性能等环节促进或抑制恶性黑色素瘤的增殖、侵袭和转移过程。本文综述了lncRNA在恶性黑色素瘤侵袭和转移中作用的研究进展,旨在为恶性黑色素瘤转移的早期诊断及预后预测寻找新的标志物。

**[关键词]** 恶性黑色素瘤;lncRNA;侵袭;转移

**[中图分类号]** R739.5;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0311-06

恶性黑色素瘤是起源于黑色素细胞且恶性程度很高的一种恶性肿瘤,最大的特点在于其极高的侵袭性。据世界范围内的流行病学资料显示,恶性黑色素瘤的发病率虽然在皮肤恶性肿瘤中排第三位,但其死亡率却占皮肤恶性肿瘤第一位<sup>[1]</sup>。肿瘤转移是恶性黑色素瘤高致死率和晚期患者生存质量差的重要原因。研究表明,lncRNA在恶性肿瘤细胞发生侵袭、转移过程中可能起着抑癌或者促癌的作用。lncRNA可通过调控E-cadherin、N-cadherin、vimentin、 $\beta$ -catenin、Snail、slug等转录因子而诱导EMT,或通过改变ECM降解酶(matrix metalloproteinase, MMP)的活性而改变细胞外基质(ECM)性能,此外还可激活Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/AKT、MAPK等信号通路,从而促进恶性黑色素瘤的侵袭和转移。因此,阐明lncRNA对恶性黑色素瘤侵袭和转移的作用机制有助于为恶性黑色素瘤转移早期诊断及预后预测寻找新的标志物。

#### 1 lncRNA 概述

人类基因组中,绝大部分基因(98%以上)不具备编码蛋白质的功能,按转录产物长度,可分为lncRNA和短链非编码RNA(miRNA、siRNA)。lncRNA在肿瘤细胞与正常细胞中的差异性表达被证明广泛参与恶性肿瘤的生长及肿瘤细胞的增殖、转移等过程,如今人们已经在胃癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、子宫内膜癌等多种恶性肿瘤中都发现存在lncRNA异常表达的现象<sup>[2-6]</sup>。lncRNA在人类恶性肿瘤中的作用越来越受到重视,它能调节肿瘤的生长、转移、存活<sup>[7-8]</sup>。lncRNA是当前肿瘤研究领域的新热点。人们对lncRNA的认知还相当有限,已明确功能和作用机制

的lncRNA仅占有所有lncRNA中很小一部分,其研究还处于初级阶段。近年来,伴随着高通量二代测序等多种先进技术的不断出现,lncRNA分子在不断被发现,其中不少分子有望成为用于肿瘤诊断和治疗的新型标志物。

#### 2 促进恶性黑色素瘤侵袭和转移的lncRNA

##### 2.1 HOTAIR

HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是首个被证明具有反转录调控作用的基因间lncRNA,其长度约为6.2 kb。HOTAIR已被证明与胃癌、子宫内膜癌、宫颈癌、骨肉瘤等多种肿瘤的转移相关<sup>[9-12]</sup>。有研究者<sup>[13]</sup>对原发恶性黑色素瘤组织及配对淋巴转移组织进行检测时发现,恶性黑色素瘤淋巴结转移与HOTAIR表达增高相关;在进一步的验证实验中,小干扰RNA(siRNA)沉默HOTAIR后,观察到MMP2、MMP9活性明显降低。因此推论,HOTAIR通过增强MMP2、MMP9的活性可能促进恶性黑色素瘤淋巴结转移。在另一项研究<sup>[14]</sup>中,HOTAIR在恶性黑色素瘤转移淋巴结组织中的表达明显高于远离肿瘤的淋巴组织,此外,该研究在恶性黑色素瘤转移患者的血清中也检测到了HOTAIR的表

**[基金项目]** 云南省科学技术厅应用基础研究项目[No.2017FE468(-076)].  
Project supported by the Applied Basic Research Programme from Department of Science and Technology of Yunnan Province (No.2017FE468(-076))

**[作者简介]** 王蓉(1995-),女,硕士生,主要从事软组织肿瘤的基础与临床研究,E-mail:roxywang023@163.com

**[通信作者]** 袁涛(YUAN Tao, corresponding author),硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事骨与软组织肿瘤的基础与临床研究,E-mail:yuantao2015@hotmail.com

达, 该项研究论证了HOTAIR可能与恶性黑色素瘤转移相关。LUAN等<sup>[7]</sup>利用聚合酶链反应(PCR)、蛋白质印迹(WB)等实验方法检测, 发现HOTAIR在转移性恶性黑色素瘤组织中表达明显高于原发组织, siRNA技术沉默HOTAIR后, E-cadherin表达上调、N-cadherin表达下调。这些发现提示HOTAIR不仅通过增加MMPs活性促进ECM过程, 促进恶性黑色素瘤淋巴结转移, 而且还可能通过调节EMT信号通路相关转录因子促进恶性黑色素瘤的增殖、转移。HOTAIR在恶性黑色素瘤侵袭转移中起着重要作用, 可能成为早期检测恶性黑色素瘤进展的生物标志物。

## 2.2 H19

lncRNA H19是人类认识的第一个lncRNA (Gene ID:283120), H19基因转录本长度约为2.3 kb。研究<sup>[15]</sup>指出, H19基因的高表达与恶性黑色素瘤TNM分期、淋巴结转移及远处转移存在关联。在进一步体外实验测定中, 敲低H19后, 观察到E-cadherin表达上调, 而Vimentin、N-cadherin下调, 同时观察到恶性黑色素瘤组织中G0/G1期的细胞数量明显增加, 证实H19通过加速EMT进程而促进恶性黑色素瘤细胞的侵袭和转移。另外, H19基因在黑色素瘤细胞的细胞周期G0/G1期中的阻滞也可能起着抑制作用。而另一项研究<sup>[16]</sup>中, 敲除H19后, 研究者观察到PI3K/Akt信号通路的失活, 并且抑制NF- $\kappa$ B信号通路的激活, 进而抑制恶性黑色素瘤细胞的迁移与侵袭。在研究H19基因对人类黑色素瘤A375细胞侵袭性时发现, A375/H19<sup>+</sup>细胞中, 采用qPCR与WB方法检测出MMP2、MMP9 mRNA和蛋白的表达明显增加; 此外, H19的过表达还上调了Slug、下调了E-cadherin, 同样论证了H19加速EMT进程而促进恶性黑色素瘤侵袭和转移<sup>[17]</sup>。总之, H19可能通过作用于EMT进程、ECM等不同环节促进恶性黑色素瘤的侵袭和转移, 有望为治疗恶性黑色素瘤侵袭和转移提供新的靶点。

## 2.3 CASC15

癌症敏感备选基因15 (cancer susceptibility candidate15, CASC15) 也称LINC00340 (Gene ID: 401237)。LESSARD等<sup>[18]</sup>对78个恶性黑色素瘤转移样本检测时发现, CASC15在IV期恶性黑色素瘤中的表达显著增加。郑州大学第一附属医院的一项研究<sup>[19]</sup>发现, CASC15在恶性黑色素瘤组织中的表达量增加与TNM分期、淋巴结转移以及远处转移等相关; 在功能实验研究中, CASC15通过招募多梳抑制复合体2 (polycomb repressive complex2, PRC2) 核心部分组蛋白甲基化酶 (enhancer of zeste hpmplog 2, EZH2)

抑制程序性细胞死亡4 (programmed cell death 4, PDCD4) 的表达, 促进恶性黑色素瘤细胞的侵袭和转移。已有研究<sup>[20]</sup>表明, PDCD4在组织中的下调被证明与多种肿瘤的预后不良相关, 是常见的肿瘤抑制基因。研究提出, PDCD4直接与恶性黑色素瘤临床病理特征 (如肿瘤大小、Clark分级和淋巴结转移等) 相关。另外, 在CASC15的表达与恶性黑色素瘤临床病理特征相关性的研究中发现, CASC15的表达与恶性黑色素瘤肿瘤组织Breslow厚度和局部淋巴结转移情况相关。实验结果表明, CASC15通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进黑色素瘤A375和SK-MEL-28细胞的增殖, 迁移和侵袭<sup>[21]</sup>。因此, lncRNA CASC15通过招募EZH2抑制PDCD4的表达, 促进恶性黑色素瘤的侵袭、转移。

## 2.4 LNMAT1

淋巴结转移相关转录本1 (lymph node metastasis associated transcript 1, LNMAT1) 之前也被称作Linc01296。研究<sup>[22]</sup>发现LNMAT1在黑色素瘤组织和细胞中的表达上调, 并且在具有淋巴结转移和远处转移的恶性黑色素瘤患者中表达水平更高。LNMAT1招募EZH2抑制了抑癌基因细胞黏附分子1 (cell adhesion molecule 1, CADM1) 的表达, 促进恶性黑色素瘤的侵袭和肺转移。而CADM1的下调可能抑制MMP表达水平, 从而抑制恶性黑色素瘤的转移以及延缓肿瘤进展<sup>[23]</sup>。LNMAT1可能通过作用于CADM1及MMP的表达水平促进恶性黑色素瘤侵袭与转移, 可作为治疗恶性黑色素瘤的潜在靶点。

## 2.5 MHENCR

黑色素瘤高表达非编码RNA (melanoma highly expressed non-coding RNA, MHENCR) 最初被称作是lncRNA XLOC\_013615。研究者<sup>[24]</sup>发现, MHENCR在恶性黑色素瘤组织中高表达, 并在转移性黑色素瘤组织中进一步上调; MHENCR基因与miR-425和miR-489竞争性结合胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF) 和纺锤体蛋白1 (spindlin1, SPIN1) 等, 随后激活PI3K-Akt信号通路促进恶性黑色素瘤的转移; 体内功能实验进一步证实了MHENCR的促生长和促转移作用。总体而言, MHENCR通过激活miR-425/489介导的PI3K-Akt途径在恶性黑色素瘤中起着促进转移的作用, 并且可能是恶性黑色素瘤的一个治疗靶标。

## 2.6 UCA1

尿路上皮癌胚抗原 (urothelial carcinoma-associated 1, UCA1) 最早是在膀胱癌中发现, 其长度为1442 bp。有学者<sup>[25]</sup>在对恶性黑色素瘤研究中发现, 晚期恶性黑色素瘤患者较早期无转移患者UCA1



表达明显增高;体外细胞学实验中,对UCA1进行敲除后,A375黑色素瘤细胞迁移能力明显减弱。为探索UCA1对恶性黑色素瘤侵袭性的影响,相关学者<sup>[26]</sup>敲低UCA1后发现,UCA1能够负向调控miR-185-5p,作用于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制EMT进程,进而抑制恶性黑色素瘤的侵袭性。而另一研究<sup>[27]</sup>中,UCA1负向作用miR-28-5p调节靶基因同源盒B3(homeobox box 3,HOXB3)诱导黑色素瘤细胞增殖与迁移。在一项原发性黑色素瘤、转移性黑色素瘤和皮肤痣的对比研究<sup>[28]</sup>中发现,与皮肤痣相比,原发性和转移性黑色素瘤细胞系中的UCA1水平升高;沉默UCA1后,观察到黑色素瘤细胞在G0/G1细胞周期停滞,进一步研究发现UCA1负调控miR-507,而抑癌基因miR-507抑制叉头盒M1(forkhead-box M1,FOXMI)表达的转录,推断UCA1通过miR-507-FOXMI轴促进恶性黑色素瘤的生长和转移。

## 2.7 MALAT1

肺腺癌转移相关转录因子1(metastasis associated lung enocarcinoma transadcript 1, MALAT1)全长约6.7 kb,其被证明与多种恶性肿瘤的转移相关。LUAN等人<sup>[29]</sup>研究中,MALAT1通过竞争性结合miR-22上调MMP14和Snail的表达;MMP14可裂解如pro-MMP2等底物,促进MMP2表达诱导ECM的降解,而Snail则通过抑制E-cadherin的表达抑制EMT;MALAT1通过作为miR-22的ceRNA促进黑色素瘤细胞的侵袭和转移。TIAN等<sup>[25]</sup>在恶性黑色素瘤转移组织中检测出MALAT1表达明显高于配对的原发肿瘤组织,提出MALAT1的表达水平可作为恶性黑色素瘤转移的预测指标。

## 2.8 NEAT1

核富集转录体1(nuclear enrichment transcript 1, NEAT1)被敲低后,恶性黑色素瘤灶的直径、重量和肺转移结节等均明显减少<sup>[30]</sup>。在该项研究中,生物信息学软件将miR-224-5p预测为NEAT1的可能靶点,NEAT1海绵化miR-224-5p促进黑色素瘤细胞的增殖和侵袭,表明NEAT1/miR-224-5p轴有望成为黑色素瘤标志物。DING等<sup>[31]</sup>通过RT-PCR发现,NEAT1的表达在所有转移性黑色素瘤细胞中均显著增加,经CCK-8法检测、迁移/侵袭分析实验等手段,发现NEAT1海绵化miR-23a-3p调节靶蛋白Krueppel样因子3(krueppel-like factor 3,LF3)的表达,而KLF3被证明与多种肿瘤的增殖、迁移等相关。因此,推断NEAT1/miR-23a-3p/KLF3轴可能促进恶性黑色素瘤增殖、迁移和侵袭。

## 2.9 其他的lncRNA

2.9.1 lncRNA BANCR 其是黑色素瘤细胞中由BRAF基因突变产生的转录产物,研究<sup>[32]</sup>表明,BANCR通过调控CXC基序趋化因子11(CXC motif chemokine 11,CXCL11)表达,促进恶性黑色素瘤迁移。另外,抑制BANCR能使MAPK级联反应中ERK1/2和JNK成分失活,影响MAPK途径会减弱黑色素瘤细胞的增殖<sup>[33]</sup>。BANCR还通过竞争性结合miR-204,促进靶基因Notch受体2(notch receptor 2,NOTCH2)的表达促进恶性黑色素瘤的侵袭、转移<sup>[34]</sup>。

2.9.2 小核仁RNA宿主基因17(small nucleolar RNA host gene 17,SNHG17) GAO等<sup>[35]</sup>在恶性黑色素瘤组织和细胞中均观察到SNHG17表达增高,恶性黑色素瘤患者中SNHG17的上调与淋巴结转移、肿瘤分期、生存时间密切相关;功能实验中,敲除SNHG17导致PI3K和AKT磷酸化水平显著降低,表明PI3K-AKT途径的活性受到抑制。因此,SNHG17上调可能通过增进PI3K-AKT信号转导而促进恶性黑色素瘤的增殖与转移。

2.9.3 lncRNA SLNCR1 临床资料<sup>[36]</sup>显示,SLNCR1的过表达与男性恶性黑色素瘤患者转移率较女性高相关;进一步实验发现,SLNCR1通过与脑特异性同源盒蛋白3a(Brn3a)和雄激素受体(AR)协同上调MMP9转录来增加恶性黑色素瘤的侵袭性,或许可以解释男性恶性黑色素瘤患者转移率较女性高。

2.9.4 lncRNA CRNDE 研究表明,CRNDE与多种肿瘤的表达增高相关,其高表达与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、抑制凋亡相关,XU等人<sup>[39]</sup>通过qRT-PCR、Transwell和伤口愈合实验等证实lncRNA CRNDE通过CRNDE/miR-205/CCL18轴调控促进恶性黑色素瘤增殖、转移。

## 3 抑制恶性黑色素瘤侵袭和转移的lncRNA

### 3.1 FENDRR

FOXF1毗邻促调控RNA(FOXF1 adjacent developmental regulatory RNA,FENDRR)在转移性黑色素瘤组织中表达较无转移黑色素组织明显减少,在正常组织中表达最高;沉默FENDRR显著上调了MMP2、MMP9的表达,介导黑色素瘤细胞的转移。在探索FENDRR与胃癌关系的研究<sup>[37]</sup>中发现,FENDRR在胃癌组织及细胞系中的低表达,被证明与肿瘤侵袭深度、淋巴结转移等相关;并且研究认为FENDRR通过抑制纤维连接蛋白1(fibronectin1, FN1)的表达而发挥着抑制胃癌侵袭和转移作用。因此,lncRNA FENDRR在不同肿瘤转移过程当中,可

能存在不同表达通路。

### 3.2 GAS5

生长停滞特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)定位于1q25染色体上,包含12个外显子,全长650 bp,属于抑癌基因类lncRNA。相较于原发性黑色素瘤A375细胞,GAS5在转移性黑色素瘤SK-Mel-110细胞呈现低表达。在SK-Mel-110细胞中敲低GAS5后,利用细胞迁移和侵袭实验检测到,MMP2蛋白的表达水平及活性明显上调,黑色素瘤细胞的侵袭性和转移能力显著下降,实验指出GAS5通过负调控MMP2蛋白的表达间接抑制了恶性黑色素瘤的转移<sup>[38]</sup>。另外,GAS5过表达还与恶性黑色素瘤的淋巴结转移、远处转移及TNM分期相关;沉默GAS5可提高A375/GAS5-细胞的活力,诱导G0/G1向S期的转变,从而促进细胞增殖<sup>[39-40]</sup>。因此,GAS5在恶性黑色素瘤中可能存在不同的调控方式抑制肿瘤转移。

### 3.3 MEG3

母本印迹表达基因3(maternally expressed gene3, MEG3)是首个被发现与肿瘤抑制相关的lncRNA。研究者在人类黑色素B16细胞系中,通过敲低MEG3能够抑制miR-21表达并促进E-cadherin的表达,提出MEG3可能通过调节miR-21/E-cadherin轴抑制肿瘤的生长、转移和黑色素瘤的形成<sup>[41]</sup>。MEG3的过表达能够通过下调 $\beta$ -catenin和CyclinD134以及上调GSK-3 $\beta$ 蛋白的表达使Wnt信号失活,最终抑制恶性黑色素瘤的发展。MEG3在恶性黑色素瘤中为抑癌基因,荧光素酶基因测定和WB测定证实MEG3能够吸附miR-499-5p来调节去泛素酶(cylindromatosis,CYLD)的表达;功能实验检测发现,MEG3的上调通过抑制E-cadherin、N-cadherin的表达负向调控EMT,从而抑制恶性黑色素瘤转移<sup>[42]</sup>。MEG3可作为恶性黑色素瘤治疗的潜在靶标。

## 4 结 语

本综述简要介绍lncRNA与恶性黑色素瘤侵袭和转移的相关性,总结了参与恶性黑色素瘤侵袭与转移途径的相关lncRNA。lncRNA在恶性黑色素瘤组织中的表达增加或缺失,可能通过调节EMT途径相关信号分子、激活或抑制ECM关键蛋白活性等途径干扰恶性黑色素瘤的侵袭与转移的过程。目前,晚期恶性黑色素瘤患者治疗手段仍主要依靠免疫治疗和靶向治疗。在之后的研究中将考虑对lncRNA进行干预,验证其对恶性黑色素瘤转移的作用,观察lncRNA能否作为晚期恶性黑色素瘤患者的治疗靶

点。lncRNA的研究虽还处于初步阶段,但随着研究的不断进展,lncRNA也有望成为用于早期预测恶性黑色素瘤转移的标志物,有助于恶性黑色素瘤的早期诊断与治疗。

### [参 考 文 献]

- [1] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385. DOI:10.3322/caac.21565.
- [2] CHEN Z, LI J, LIN S, et al. cAMP/CREB-regulated LINC00473 marks LKB1- inactivated lung cancer and mediates tumor growth [J]. J Clin Inves, 2016, 126(6): 2267-2279. DOI:10.1172/JCI85250.
- [3] RAEISI F, ABOLFATHI M, AHMADI-NAJI R, et al. ARA lncRNA, is upregulated in liver and breast tumor tissues[J]. Mol Bio Rep, 2018, 46(1): 77-82. DOI:10.1007/s11033-018-4447-6.
- [4] WANG C, KE S, LI M, et al. Downregulation of LncRNA GAS5 promotes liver cancer proliferation and drug resistance by decreasing PTEN expression[J]. Mol Genet Genomics, 2020, 295(1): 251-260. DOI:10.1007/s00438-019-01620-5.
- [5] OUYANG D, LI R, LI Y, et al. A 7-lncRNA signature predict prognosis of Uterine corpus endometrial carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 18465-18477. DOI:10.1016/j.canlet.2017.10.028.
- [6] KIM J, PIAO H-L, KIM B-J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis[J]. Nat Genet, 2018, 50(12): 1705-1715. DOI:10.1038/s41588-018-0252-3.
- [7] LUAN W, LI R, LIU L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR acts as a competing endogenous RNA to promote malignant melanoma progression by sponging miR-152-3p[J]. Oncotarget, 2017, 8(49): 85401-85414. DOI:10.18632/oncotarget.19910.
- [8] SCHMITT A, MCHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.
- [9] SUN Z, WU X, YU C L. The association between lncRNA HOTAIR and cancer lymph node metastasis and distant metastasis: a meta-analysis[J]. Neoplasma, 2018, 65(2): 178-184. DOI:10.4149/neo\_2018\_170114N34.
- [10] ZHOU Y, WANG C, MAO L, et al. Long noncoding RNA HOTAIR mediates the estrogen-induced metastasis of endometrial cancer cells via the miR-646/NPM1 axis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 314(6): 690-701. DOI:10.1152/ajpcell.00222.2017.
- [11] LIU H, LIU J, ZHAO G, et al. long non-coding RNA HOTAIR regulates proliferation, migration and invasion of human cervical cancer cells by modulating expression of MAPK1[J]. Arch Med Sci, 2020, 16(5): 1158-1165. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2019.83512.
- [12] LI E, ZHAO Z, MA B, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells through the AKT/mTOR signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5321-5328. DOI:10.3892/etm.2017.5248.
- [13] TANG L, ZHANG W, SU B, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is associated with motility, invasion, and metastatic potential of metastatic melanoma[J/OL]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 251098 [2020-06-20]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687722/. DOI:10.1155/2013/251098. 8.

- [14] CANTILE M, SCOGNAMIGLIO G, MARRA L, et al. HOTAIR role in melanoma progression and its identification in the blood of patients with advanced disease[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3422-3432. DOI:10.1002/jcp.25789.
- [15] SHI G, LI H, GAO F, et al. lncRNA H19 predicts poor prognosis in patients with melanoma and regulates cell growth, invasion, migration and epithelial- mesenchymal transition in melanoma cells [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3583-3595[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6016262/>. DOI:10.2147/OTT.S160143.
- [16] LIAO Z, ZHAO JYANG Y. Downregulation of lncRNA H19 inhibits the migration and invasion of melanoma cells by inactivating the NF- $\kappa$ B and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):7313-7318. DOI:10.3892/mmr.2018.8782.
- [17] ZHU X, LI WMENG Q. lncRNA H19 promotes proliferation and invasion in A375 human melanoma cell line[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3): 1063- 1073. DOI:10.2147/ott.s160143.
- [18] LESSARD L, LIU M, MARZESE D M, et al. The CASC15 long intergenic noncoding RNA locus is involved in melanoma progression and phenotype switching[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(10): 2464-2474. DOI:10.1038/jid.2015.200.
- [19] YIN Y, ZHAO B, LI D, et al. Long non-coding RNA CASC15 promotes melanoma progression by epigenetically regulating PDCD4[J/OL]. *Cell Biosci*, 2018, 8:42[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6044067/>. DOI:10.1186/s13578-018-0240-4.
- [20] JIAO J, FAN YZHANG Y. Expression and clinicopathological significance of microRNA-21 and programmed cell death 4 in malignant melanoma[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(5): 672-678. DOI: 10.1177/0300060515583707.
- [21] SHENG LWEI R. Long non-coding RNA-CASC15 promotes cell proliferation, migration, and invasion by activating wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in melanoma[J]. *Pathobiology*, 2020, 87(1): 20-29. DOI:10.1159/000502803.
- [22] MOU K, ZHANG X, MU X, et al. LNMAT1 promotes invasion-metastasis cascade in malignant melanoma by epigenetically suppressing CADM1 expression[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 569 [2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6617740/>. DOI:10.3389/fonc.2019.00569.
- [23] YOU Y, ZHANG J, LI Y, et al. CADM1/TSLC1 inhibits melanoma cell line A375 invasion through the suppression of matrix metalloproteinases[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2621-2626. DOI: 10.3892/mmr.2014.2556.
- [24] CHEN X, DONG H, LIU S, et al. Long noncoding RNA MHENCR promotes melanoma progression via regulating miR-425/489-mediated PI3K-Akt pathway[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(1): 90-102[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5250706/>. 9.
- [25] TIAN Y, ZHANG X, HAO Y, et al. Potential roles of abnormally expressed long noncoding RNA UCA1 and Malat-1 in metastasis of melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(4): 335-341. DOI:10.1097/CMR.000000000000080.
- [26] CHEN X, GAO J, YU Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 targets miR-185-5p and regulates cell mobility by affecting epithelial-mesenchymal transition in melanoma via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J/OL]. *Gene*, 2018, 676: 298-305[2020-06-20]. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.065/>. DOI:10.1016/j.gene.2018.08.065.
- [27] HAN C, TANG F, CHEN J, et al. Knockdown of lncRNA-UCA1 inhibits the proliferation and migration of melanoma cells through modulating the miR-28-5p/HOXB3 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):4294-4302. DOI:10.3892/etm.2019.7421.
- [28] WEI Y, SUN Q, ZHAO L, et al. lncRNA UCA1-miR-507-FOXM1 axis is involved in cell proliferation, invasion and G0/G1 cell cycle arrest in melanoma[J/OL]. *Med Oncol*, 2016, 33(8): 88[2020-06-20]. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0804-2>. DOI: 10.1007/s12032-016-0804-2.
- [29] LUAN W, LI L, SHI Y, et al. Long non-coding RNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to promote malignant melanoma growth and metastasis by sponging miR-22[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63901-63912. DOI:10.18632/oncotarget.11564.
- [30] ZOU J XGE T W. Long non-coding RNA NEAT1 promotes tumor development and metastasis through targeting miR-224-5p in malignant melanoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1302-1308. DOI:10.26355/eurrev\_202002\_20187.
- [31] DING F, LAI J, GAO Y, et al. NEAT1/miR-23a-3p/KLF3: a novel regulatory axis in melanoma cancer progression[J/OL]. *Cancer Cell Int* 2019, 19:217[2021- 02-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706883/>. DOI:10.1186/s12935-019-0927-6.
- [32] FLOCKHART R J, WEBSTER D E, QU K, et al. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCR to regulate melanoma cell migration[J]. *Genome Res*, 2012, 22(6): 1006-1014. DOI:10.1101/gr.140061.112.
- [33] LI R, ZHANG L, JIA L, et al. Long non-coding RNA BANCR promotes proliferation in malignant melanoma by regulating MAPK pathway activation[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100893 [2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072697/>. DOI:10.1371/journal.pone.0118728.
- [34] CAI B, ZHENG Y, MA S, et al. BANCR contributes to the growth and invasion of melanoma by functioning as a competing endogenous RNA to upregulate Notch2 expression by sponging miR-204[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(6): 1941-1951. DOI: 10.3892/ijo.2017.4173.
- [35] GAO H, LIU RSUN X. STAT3-induced upregulation of lncRNA SNHG17 predicts a poor prognosis of melanoma and promotes cell proliferation and metastasis through regulating PI3K-AKT pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 8000-8010. DOI: 10.26355/eurrev\_201909\_19016. 10 .
- [36] SCHMIDT K, JOYCE CAILIN E, BUQUICCHIO F, et al. The lncRNA SLNCR1 mediates melanoma invasion through a conserved SRA1-like region[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(9): 2025-2037. DOI:10.1016/j.celrep.2016.04.018.
- [37] XU T, HUANG M, XIA R, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 63[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237812/>. DOI:10.1186/s13045-014-0063-7.
- [38] CHEN L, YANG H, XIAO Y, et al. Lentiviral-mediated overexpression of long non-coding RNA GAS5 reduces invasion by mediating MMP2 expression and activity in human melanoma cells

- [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1509-1518. DOI:10.3892/ijo.2016.3377.
- [39] CHEN L, YANG H, XIAO Y, et al. lncRNA GAS5 is a critical regulator of metastasis phenotype of melanoma cells and inhibits tumor growth in vivo[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4075-4087 [2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938146>. DOI:10.2147/OTT.S98203.
- [40] CHEN L, YANG H, YI Z, et al. lncRNA GAS5 regulates redox balance and dysregulates the cell cycle and apoptosis in malignant melanoma cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(3): 637-652. DOI:10.1007/s00432-018-2820-4.
- [41] WU L, ZHU L, LI Y, et al. lncRNA MEG3 promotes melanoma growth, metastasis and formation through modulating miR-21/E-cadherin axis[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 12[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954595>. DOI:10.1186/s12935-019-1087-4.
- [42] LONG JPI X. lncRNA-MEG3 suppresses the proliferation and invasion of melanoma by regulating CYLD expression mediated by sponging miR-499- 5p[J/OL]. *BioMed Res Int*, 2018, 2018: 2086564[2020-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902079>. DOI:10.1155/2018/2086564.

[收稿日期] 2020-08-11

[修回日期] 2020-12-20

[本文编辑] 沈志超