

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.013

长链非编码 RNA 在宫颈癌中作用的研究进展

Research progress on the role of long non-coding RNA in cervical cancer

李娅亨 综述; 杨佳, 李传印 审阅(中国医学科学院 北京协和医学院 医学生物学研究所, 云南 昆明 650118)

[摘要] 宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性的生命健康。然而, 目前尚未确定用于诊断和治疗宫颈癌的有效手段。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸且无蛋白质编码功能的 RNA 分子, 近年来越来越多的研究发现, lncRNA 可能是细胞多种生物学过程的关键调节剂。多种 lncRNA 在宫颈癌组织和细胞中表达异常, 参与多条信号通路的调控, 影响宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭等过程, 在宫颈癌的发生发展中起抑制肿瘤或促进肿瘤的重要作用。本文在简要介绍 lncRNA 结构与功能的基础上, 着重对近年来宫颈癌中异常表达的 lncRNA 和 lncRNA 基因中单核苷酸多态性与宫颈癌的关系、分子调节机制以及潜在的临床应用等研究进展进行综述。

[关键词] 宫颈癌; 长链非编码 RNA; 分子调节; 分子标志物

[中图分类号] R737.33; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)04-0398-07

宫颈癌是女性发病率位居第二的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的生命健康, 全球每年新增宫颈癌病例 49 万多例^[1]。高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 的持续感染是宫颈癌发生的必要条件, 生活习惯以及遗传等因素在宫颈癌的发生中也起重要作用^[2]。宫颈癌的发生发展过程可以分为宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 和宫颈癌两个阶段^[3-4]。约 80% 的 HPV 感染者在感染后的 6~8 个月内靠自身免疫系统清除病毒, 约 20% 的 HPV 感染者则会形成持续感染发展成为 CIN, 严重者发展成为宫颈癌^[5]。早期 (I~II 期) 宫颈癌的生存率高达 80%~90%, 而晚期 (III 期以上) 宫颈癌患者 5 年生存率低于 40%^[6], 因此寻找宫颈癌诊断、转移和预后评估的分子标志物是宫颈癌早期诊断的重要手段。研究^[7-8]发现, 众多长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在宫颈癌组织中表达异常。本文对近年来宫颈癌中表达异常的 lncRNA 以及 lncRNA 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与宫颈癌关系的相关研究进展进行综述, 旨在为宫颈癌的早期诊断、治疗及预后评估提供参考依据。

1 lncRNA 的结构与功能

人类基因组中仅有约 2% 为蛋白质编码基因, 其余大部分转录成非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[9]。根据分子长度 ncRNA 可分成两大类, 即长度小于 200 个核苷酸 (nucleotide, nt) 的短链非编码 RNA (small non-coding RNA, sncRNA) 和长度大于 200 nt 的 lncRNA。

lncRNA 通常由 RNA 聚合酶 II 转录产生, 具有 mRNA 结构特征: 由多聚 (A) 尾巴、5'-帽结构和启动

子结构组成, 通常无开放阅读框, 因而不具有编码蛋白质的功能^[10]。lncRNA 作为细胞生命活动中的调控因子, 可以通过以下多种方式发挥作用: (1) 参与细胞内信号转导, 发挥信号分子的作用; (2) 直接靶向 RNA 和蛋白质分子, 阻断这些靶分子的作用和信号通路; (3) 与蛋白质结合 (通常为转录因子) 引导蛋白质分子定位到细胞内的特定位置; (4) 发挥平台支架的作用, 汇集多种蛋白质形成核酸蛋白质复合物^[11]。

2 宫颈癌中表达异常的 lncRNA

研究^[12]发现, 多种 lncRNA 在宫颈癌组织中表达异常, 其表达水平与宫颈癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移以及宫颈癌的发生、发展密切相关。因此, 本节主要对 HOX 反义基因间 RNA (HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR)、肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、H19、母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3)、核富集转录体 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)、小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16) 和宫颈癌中高表达 lncRNA1 (cervical

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No.81573206); 云南省创新团队资助项目 (No.2019HC006); 北京协和医学院中央高校基本科研业务费资助项目 (No.3332019111)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81573206), the Innovation Team of Yunnan Province (No.2019HC006), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of Peking Union Medical College (No.3332019111)

[作者简介] 李娅亨 (1990-), 女, 硕士生, 主要从事免疫遗传学研究, E-mail: 954055024@qq.com

[通信作者] 李传印 (LI Chuanyin, corresponding author), 硕士, 副主任医师, 主要从事免疫遗传学研究, E-mail: chuanyinli@imbcams.com.cn

carcinoma high-expressed lncRNA 1, lncRNA CCHE1)等多种 lncRNA 的表达水平及分子调节机制与宫颈癌的关系进行论述。

2.1 HOTAIR

HOTAIR 是首个被发现的具有反式转录调控作用的 lncRNA, 长度为 2 158 个核苷酸, 由位于人类第 12 号染色体的 12q13 的 HOXC 基因编码, 包括 5 个短外显子和 1 个长外显子^[13]。多项研究表明, HOTAIR 在宫颈癌组织^[14-15]和细胞^[16]以及血清^[17-18]中均出现表达上调。表达上调的 HOTAIR 不仅可通过调控宫颈癌细胞自噬影响细胞增殖^[19], 也会抑制 miR-143-3P、miR-23b 和 miR-326 的表达, 从而阻断 miRNA 对靶基因 Bcl2、MAPK1 的调控而促进宫颈癌细胞的增殖^[20-22]。HOTAIR 还可以通过抑制 miR-206 影响下游靶蛋白巨核细胞白血病因子 1 的调控, 促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭^[23]。同时, HOTAIR 还可以通过上调血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9、 β 连环蛋白、波形蛋白等的表达, 下调上皮-钙黏蛋白的表达增强宫颈癌细胞的侵袭能力^[24]。此外, HOTAIR 还可以影响宫颈癌细胞对抗肿瘤放疗和化疗的抗性^[25]。在宫颈癌细胞中敲减 HOTAIR 可以明显地抑制癌细胞增殖并促进细胞凋亡^[26]。以上研究表明, HOTAIR 与宫颈癌发生发展密切相关。

SUN 等^[27]研究发现, 宫颈癌患者血清中 HOTAIR 水平显著高于健康体检者, 表明血清 HOTAIR 可以成为潜在的宫颈癌筛查和诊断的分子标志物。

2.2 MALAT1

MALAT1 是 2003 年被 JI 等^[28]在初期非小细胞肺癌患者的癌细胞中发现的 lncRNA, 位于人染色体 11q13.1, 长约 8.7 kb, 为基因间转录本, 也被称为核富含的丰富转录本 2 (nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2)。MALAT1 在宫颈癌组织和细胞中的表达水平显著高于癌旁组织和正常细胞^[29-31]。在宫颈癌细胞中高表达的 MALAT1 可以通过与低表达的 miR-124、miR-429、miR-143 等相互作用, 不仅能促进细胞增殖、抑制细胞凋亡, 而且还可增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[32-35]。YANG 等^[29]研究发现, MALAT1 高表达不仅能促进宫颈癌细胞增殖与侵袭, 而且与患者较差的预后相关。WANG 等^[36]研究显示, 在宫颈癌细胞中 MALAT1 可以通过调控 PI3K 信号通路增强癌细胞对顺铂的抗性。反之, 在宫颈癌细胞中抑制 MALAT1 的表达, 则上调上皮-钙黏蛋白和紧密连接蛋白 ZO-1 的表达、下调细胞间质分子 β 连环蛋白和波形蛋白的表达, 从而抑制细胞的迁移和侵袭能力^[31]。

LU 等^[37]研究发现, MALAT1 在具有放疗抗性患

者的宫颈癌组织中的表达水平显著高于对放疗较敏感患者的宫颈癌组织。因此, 宫颈癌组织中 MALAT1 的表达水平有望为宫颈癌治疗方案的选择提供重要的依据。

2.3 H19

H19 是最早发现的肿瘤相关 lncRNA, 位于胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 附近的染色体 11p15.5 处, 包含 5 个外显子和 4 个内含子, 长度为 2.32 kb, 属于一种印记基因^[38]。早在 1996 年, DOUC-RASY 等^[39]就报道了 H19 基因印记的改变可能与宫颈癌的进展具有相关性。H19 最初被认为是一个抑癌基因^[40], 在宫颈癌组织和细胞中均低表达^[41]。

然而, 近年来的一些研究提示 H19 可能是一个癌基因。在宫颈癌 C33A 细胞中过表达 H19 可以促进细胞的增殖, 而在高表达 H19 的 HeLa 细胞中敲减 H19 后可以显著抑制细胞的增殖, 但并未发现 H19 对宫颈癌细胞的凋亡、迁移能力产生影响^[42]。OU 等^[43]研究证实, H19 可作为 miR-138-5p 的分子海绵, 降低其在宫颈癌细胞中的表达水平, 从而促进肿瘤细胞的增殖。通过对癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 宫颈癌数据集进行分析后发现, H19 高表达可能与宫颈癌患者较差的预后相关^[44]。原位杂交实验结果显示, III 期 CIN 患者病变组织中 H19 表达水平显著高于癌旁组织^[45]。2020 年, ROYCHOWDHURY 等^[41]通过微阵列分析发现, 宫颈癌组织中 H19 的表达明显下调, 其下调可能会导致大量 miRNA 的失调并促进肿瘤的进展。

虽然大量研究显示 H19 在宫颈癌中可能发挥某种作用, 但究竟是作为癌基因还抑癌基因发挥作用, 目前还不能确定, 未来需要开展更多的临床以及机制研究来揭示该 lncRNA 在宫颈癌中具体发挥的作用。

2.4 MEG3

MEG3 是一种印记基因, 位于人类染色体 14q32, 长度为 1.6 kb。MEG3 是首个被发现的能够抑制肿瘤的 lncRNA, 在肿瘤中表达量极低甚至缺失。

研究^[46]发现, MEG3 在肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌等多种肿瘤中发挥抑癌基因的作用。在宫颈癌的研究^[47-51]显示, MEG3 在 CIN 组织和宫颈癌组织中的表达相对于癌旁组织出现下调。近年来, 利多卡因被证实多种肿瘤中具有抗肿瘤作用^[52-53], 在宫颈癌细胞中利多卡因可能通过上调 MEG3 水平而影响癌细胞的增殖和凋亡^[52]。MEG3 不仅可以通过下调 miR-421^[54]、P-STAT3^[55] 的表达抑制宫颈癌细胞的增殖, 而且可以通过与 miR-21^[48]、

miR-7-5p^[56]相互作用影响宫颈癌细胞的增殖和凋亡。进一步的研究显示,MEG3 还可通过影响 PI3K/AKT 信号通路^[57]和细胞周期^[50]的调控抑制宫颈癌。ZHANG 等^[58]研究发现,宫颈癌和 CIN 组织中 MEG3 启动子区域的甲基化水平显著高于癌旁组织,超甲基化下调了 MEG3 的表达,而与宫颈癌较差的预后相关,因此 MEG3 启动子区域的甲基化水平有望可以作为宫颈癌诊断和预后的分子标志物。WAN 等^[59]通过分析宫颈癌患者血清中 MEG3 的表达水平,发现宫颈癌患者血清中 MEG3 的水平显著低于健康人,并且与肿瘤临床分期、淋巴结转移具有相关性,该研究结果提示血清 MEG3 水平具有作为宫颈癌诊断、预后分子标志物的可能。

2.5 NEAT1

NEAT1 位于 11 号染色体(11q13.1)上,由 RNA 聚合酶 II (pol II) 转录,广泛表达于各种哺乳动物细胞中。NEAT1 有两种类型:一种是带 poly(A) 尾的 NEAT1-1 亚型,长度为 3.7 kb;另一种 NEAT1-2 亚型,长度为 23 kb^[60]。

相关研究^[61-62]显示,NEAT1 在宫颈癌组织中表达水平升高。WANG 等^[63]研究表明,NEAT1 高表达可以促进宫颈癌细胞的克隆形成和迁移能力,敲减 NEAT1 可以明显抑制克隆形成以及迁移能力。此外,NEAT1 通过与 miR-124^[64]、miR-361^[65]、miR-133a^[65]、miR-9-5p^[66]、miR-101^[61]和 miR-193b^[62]等相互作用以及通过对肿瘤相关信号通路 PI3K 通路的调控^[67]影响宫颈癌细胞的增殖、迁移与侵袭。2018 年,HAN 等^[62]研究表明,宫颈癌组织和细胞中 NEAT1 高表达可通过与 miR-193b-3p 竞争性结合来提高细胞周期蛋白 D1 的表达,从而增强宫颈癌细胞对放疗抗性,而沉默 NEAT1 可以减弱宫颈癌细胞的放疗抗性。因此,临床上可以通过敲减 NEAT1 表达提高宫颈癌放疗的效果方面进行研究,为宫颈癌的治疗提供新的思路。

2.6 SNHG16

SNHG16 作为一种新型的 lncRNA,在多种肿瘤中被认为可能的癌基因^[68]。研究^[68-70]表明,SNHG16 在宫颈癌组织和细胞中高表达。宫颈癌组织和细胞中高表达 SNHG16 可以通过募集转录因子 SPI1 上调 PARP9 表达,促进宫颈癌细胞增殖与侵袭^[69]。此外,在宫颈癌组织和细胞中敲减 SNHG16 表达可提高 miR-128 的表达水平,并且通过 Wnt/ β 连环蛋白信号通路抑制癌细胞的增殖^[70];还可通过对 miR-216-5p/ZEB1 相互作用的调控,促进宫颈癌的进展^[68]。SNHG16 高表达也与肿瘤体积增大、FIGO 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度等都具有相关性^[12]。上述研究表明,SNHG16 在宫颈癌组织和细胞中高表达,可以

促进宫颈癌的进展。因此,SNHG16 具有作为宫颈癌诊断及预后评估分子标志物的潜力。

2.7 lncRNA CCHE1

lncRNA CCHE1 位于 12q21.33,带有一个外显子。研究^[71]表明,CCHE1 基因表达与肿瘤的扩散和进展密切相关,在 III、IV 期宫颈癌中发挥重要作用。CCHE1 在宫颈癌组织高表达,并与 FIGO 分期、肿瘤大小、淋巴结转移以及 HPV 感染等相关^[72]。YANG 等^[73]研究表明,CCHE1 在宫颈癌细胞的增殖中起重要作用,它通过上调增殖细胞核抗原的表达水平促进细胞的增殖。将来应进一步对 CCHE1 基因在宫颈癌发生发展中的作用及其机制进行深入研究,为其在宫颈癌诊断、治疗中的应用提供更多的基础数据。

2.8 其他

除了上述 lncRNA 之外,在宫颈癌发生发展过程中还有众多的 lncRNA 在起作用。UCA1、SRA、XIST、ANRIL 和 CRNDE 基因分别位于人类的第 19 号染色体、5 号染色体、X 染色体、9 号染色体和 16 号染色体。研究发现,这些 lncRNA 在宫颈癌组织和细胞中均表达异常。

UCA1 是膀胱上皮癌相关 lncRNA,在宫颈癌中高表达,通过与 miR-206^[74]、miR-493-5p^[75]、miR-145^[76] 等相互作用影响宫颈癌的发生发展。SRA 是类固醇受体 RNA 激活剂,研究^[77]表明,在宫颈癌细胞中敲减 SRA 表达会抑制细胞的增殖、迁移和侵袭,表明 SRA 与宫颈癌发生发展具有相关性,可以作为宫颈癌候选的预后分子标志物和治疗靶标。XIST 是 X 染色体失活特异转录物,在宫颈癌组织和细胞中高表达,通过与 miR-889-3p^[78]、miR-140-5p^[79] 以及 miR-200^[80] 等相互作用促进宫颈癌的进展。ANRIL 是 INK4 基因座反义非编码 RNA,是一种致癌基因,在宫颈癌组织和细胞中高表达上调,同时,miR-186 在宫颈癌细胞中表达下调,并直接靶向 ANRIL,与 ANRIL 负相关^[81],并参与 PI3K 信号通路的调控促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[82]。结直肠癌差异表达基因 CRNDE 在宫颈癌中作为致癌基因发挥作用;在宫颈癌细胞系中,通过与 miR-183 相互作用,抑制宫颈癌细胞的生物学功能和细胞周期蛋白 B1 的表达,促进宫颈癌细胞的增殖、迁移与侵袭^[83]。

3 lncRNA 基因 SNP 与宫颈癌

2008 年,VERHAEGH 等^[84]的研究首次报道了 H19 基因 SNP 与膀胱癌的形成风险密切相关后,拉开了 lncRNA 基因 SNP 与肿瘤相关性研究的序幕。近年来,lncRNA 基因 SNP 与宫颈癌相关性的研究也越来越多,这为寻找宫颈癌诊断和预后分子标志物提

供了新的方向。

研究^[85]表明, HOTAIR 增强子基因的 SNP rs920778 与宫颈癌发病风险相关, 该位点 TT 基因型与高水平 HOTAIR 相关, 因此可能会增加宫颈癌发生的风险。同样有研究^[86]发现, 该位点基因型 TT (HOTAIR SNP rs920778) 与宫颈癌风险增加相关。另一项研究^[87]显示了相反的结论, 携带该位点 CC 基因型的宫颈癌患者的总生存期较短, 且有较高的复发概率。另有 2 项研究^[88-89]表明, HOTAIR 基因中 rs2366152 和 rs795890 可能与 HOTAIR 的表达水平有关, 从而影响宫颈癌的易感性, 是潜在的宫颈癌易感性的分子标志物。此外, LINC00673、MALAT1、THRIL 等基因中 SNP 位点也可能与宫颈癌的易感性相关。这些研究结果表明, lncRNA 基因中 SNP 可能与宫颈癌的易感性相关, 鉴于 SNP 位点的检测方法简单、可靠性高, 因此, 基于大数据分析结果发现的与宫颈癌易感性相关的 lncRNA 基因 SNP 位点是理想的宫颈癌诊断和预后评估的分子标志物。

4 结 语

宫颈癌是由高危型 HPV 持续感染诱发的恶性肿瘤。在宫颈癌的发生发展中除 HPV 感染外, 细胞内复杂的调控网络也参与其中。lncRNA 作为重要的调控分子在宫颈癌组织和细胞中表达异常, 这些异常表达的 lncRNA 通过不同的细胞信号途径调控癌细胞的增殖、细胞周期、凋亡及侵袭等, 最终导致宫颈癌的发生和发展。随着 lncRNA 与宫颈癌发生发展关系的深入研究, 必将进一步阐明 lncRNA 在宫颈癌发生发展中的作用机制。未来 lncRNA 可能成为宫颈癌诊断和预后评估的分子标志物 and 治疗的靶标。

[参 考 文 献]

- [1] 夏燕, 张钿, 张朝霞, 等. 基因、人乳头瘤病毒和血清蛋白相关检测在宫颈癌诊断中的应用新进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(12): 924-927. DOI:10.3969/j.issn.1674-3474.2008.12.018.
- [2] 吉玉洁, 尚丹丹, 王华, 等. 宫颈癌诊断与治疗现状[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2018, 34(12): 51-54. DOI:10.3969/j.issn.1673-1492.2018.12.022.
- [3] 白焕焕, 蔡江义. 女性下生殖道 HPV 感染与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌关系的病理研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(4): 617-619. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2017.04.031.
- [4] SIEGLER E, SHINER M, SEGEV Y, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV types in women at risk for cervical neoplasia in Israel[J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(10): 635-639.
- [5] 朱锦英, 张志斌. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌的相关性研究进展(文献综述)[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2012.01.022.
- [6] LI H R, WU X H, CHENG X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer[J/OL]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(4): e43 [2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864519/>. DOI:10.3802/jgo.2016.27.e43.
- [7] SHI X F, SUN M, WU Y, et al. Post-transcriptional regulation of long noncoding RNAs in cancer[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(2): 503-513. DOI:10.1007/s13277-015-3106-y.
- [8] CHEN L L, ZHAO J C. Functional analysis of long noncoding RNAs in development and disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 825: 129-158. DOI:10.1007/978-1-4939-1221-6_4.
- [9] MA M Z, CHU B F, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA CCAT1 promotes gallbladder cancer development via negative modulation of miRNA-218-5p[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1583 [2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4669740/>. DOI:10.1038/cddis.2014.541.
- [10] RASHID F, SHAH A, SHAN G. Long non-coding RNAs in the cytoplasm[J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2016, 14(2): 73-80. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.03.005.
- [11] CHEN L, DZAKAH E E, SHAN G. Targetable long non-coding RNAs in cancer treatments[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 119-124. DOI:10.1016/j.canlet.2018.01.042.
- [12] AALIJAHAN H, GHORBAN S. Long non-coding RNAs and cervical cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 106: 7-16. DOI:10.1016/j.yexmp.2018.11.010.
- [13] HE S, LIU S P, ZHU H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals[J]. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 102. DOI:10.1186/1471-2148-11-102.
- [14] HUANG L, LIAO L M, LIU A W, et al. Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 717-723. DOI:10.1007/s00404-014-3236-2.
- [15] 杨慧, 余敏敏, 陆晓媛. 长链非编码 RNA 在宫颈癌及宫颈上皮内瘤样病变中的表达[J]. 江苏医药, 2014, 40(22): 2685-2688. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2014.22.006.
- [16] ZHANG Y, CHENG X L, LIANG H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR and STAT3 synergistically regulate the cervical cancer cell migration and invasion[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286: 106-110. DOI:10.1016/j.cbi.2018.03.010.
- [17] LI J, WANG Y, YU J, et al. A high level of circulating HOTAIR is associated with progression and poor prognosis of cervical cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1661-1665. DOI: 10.1007/s13277-014-2765-4.
- [18] LEE M, KIM H J, KIM S W, et al. The long non-coding RNA HOTAIR increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44558-44571. DOI:10.18632/oncotarget.10065.
- [19] 夏迪, 蒋子雯, 王慧霄, 等. HOTAIR 对宫颈癌 HeLa 细胞增殖及自噬的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(1): 7-9. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2019.01.003.
- [20] LIU M Z, JIA J Y, WANG X J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cervical cancer progression through regulating BCL2 via targeting miR-143-3p[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(5): 391-399 [2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915047/>. DOI:10.1080/15384047.2018.1423921.
- [21] LI Q, FENG Y H, CHAO X, et al. HOTAIR contributes to cell proliferation and metastasis of cervical cancer via targeting miR-23b/MAPK1 axis[J/OL]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20171563 [2020-09-

- 26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803494/>. DOI: 10.1042/BSR20171563.
- [22] WU X R, CAO X B, CHEN F H. WITHDRAWN: LncRNA-HOTAIR activates tumor cell proliferation and migration by suppressing miR-326 in cervical cancer[J/OL]. *Oncol Res*, 2017, 2017: Online ahead of print[2020-09-26]. <https://doi.org/10.3727/096504017X15037515496840>. DOI: 10.3727/096504017X15037515496840.
- [23] ZHENG P, YIN Z, WU Y, et al. LncRNA HOTAIR promotes cell migration and invasion by regulating MKL1 via inhibition miR206 expression in HeLa cells[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 5 [2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796349/>. DOI:10.1186/s12964-018-0216-3.
- [24] KIM H J, LEE D W, YIM G W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 521-530. DOI:10.3892/ijo.2014.2758.
- [25] LI J, WANG Y, DONG R F, et al. HOTAIR enhanced aggressive biological behaviors and induced radio-resistance via inhibiting p21 in cervical cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3611-3619. DOI: 10.1007/s13277-014-2998-2.
- [26] 郑婷华, 王茜, 杨小杰, 等. 长链非编码RNA HOTAIR在宫颈癌患者组织及HeLa细胞中的表达和影响[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(1): 94-98. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2016.01.020.
- [27] SUN W, WANG L, ZHAO D, et al. Four circulating long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting cervical cancer[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(6): 533-539. DOI:10.1159/000487595.
- [28] JI P, DIEDERICH S, WANG W B, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041. DOI:10.1038/sj.onc.1206928.
- [29] YANG L, BAI H S, DENG Y, et al. High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(17): 3187-3193.
- [30] ZHU P, WANG F Q, LI Q R. Correlation study between long non-coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and generation of radiotherapy resistant model of cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(14): 7564. DOI:10.26355/eurrev_202007_22224.
- [31] SUN R L, QIN C F, JIANG B Y, et al. Down-regulation of MALAT1 inhibits cervical cancer cell invasion and metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(3): 952-962. DOI:10.1039/c5mb00685f.
- [32] SHEN F J, ZHENG H Y, ZHOU L M, et al. Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11219-11226. DOI:10.1002/jcp.27772.
- [33] ZHANG L, NIYAZI H E, ZHAO H R, et al. Effects of miRNA-143 and the non-coding RNA MALAT1 on the pathogenesis and metastasis of HeLa cells[J/OL]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1) [2020-09-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252165/>. DOI:10.4238/gmr16019269.
- [34] LIU S K, SONG L L, ZENG S T, et al. MALAT1-miR-124-RBG2 axis is involved in growth and invasion of HR-HPV-positive cervical cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 633-640. DOI: 10.1007/s13277-015-3732-4.
- [35] 周莉, 秦娟, 陆安伟. LncRNA MALAT1通过调控miR-124-3p/IGF2BP1分子轴促进宫颈癌细胞增殖和转移[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(2):182-189. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.02.007.
- [36] WANG N, HOU M S, ZHAN Y, et al. MALAT1 promotes cisplatin resistance in cervical cancer by activating the PI3K/AKT pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7653-7659. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16382.
- [37] LU H Z, HE Y, LIN L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV⁺ cervical cancer via sponging miR-145[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2): 1683-1691. DOI: 10.1007/s13277-015-3946-5.
- [38] FALLS J G, PULFORD D J, WYLIE A A, et al. Genomic imprinting: implications for human disease[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(3): 635-647. DOI:10.1016/s0002-9440(10)65309-6.
- [39] DOUC-RASY S, BARROIS M, FOGEL S, et al. High incidence of loss of heterozygosity and abnormal imprinting of H19 and IGF2 genes in invasive cervical carcinomas. Uncoupling of H19 and IGF2 expression and biallelic hypomethylation of H19[J]. *Oncogene*, 1996, 12(2): 423-430.
- [40] HAO Y, CRENSHAW T, MOULTON T, et al. Tumour-suppressor activity of H19 RNA[J]. *Nature*, 1993, 365(6448): 764-767. DOI: 10.1038/365764a0.
- [41] ROYCHOWDHURY A, SAMADDER S, DAS P, et al. Deregulation of H19 is associated with cervical carcinoma[J]. *Genomics*, 2020, 112(1): 961-970. DOI:10.1016/j.ygeno.2019.06.012.
- [42] IEMPRIDEE T. Long non-coding RNA H19 enhances cell proliferation and anchorage-independent growth of cervical cancer cell lines[J/OL]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(2): 184-193[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5167123/>. DOI: 10.1177/1535370216670542.
- [43] OU L, WANG D Z, ZHANG H, et al. Decreased expression of miR-138-5p by lncRNA H19 in cervical cancer promotes tumor proliferation[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3): 401-410. DOI: 10.3727/096504017X15017209042610.
- [44] PENG L, YUAN X Q, LIU Z Y, et al. High lncRNA H19 expression as prognostic indicator: data mining in female cancers and polling analysis in non-female cancers[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1655-1667[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352086/>. DOI:10.18632/oncotarget.13768.
- [45] FEIGENBERG T, GOFRIT O N, PIZOV G, et al. Expression of the H19 oncofetal gene in premalignant lesions of cervical cancer: a potential targeting approach for development of nonsurgical treatment of high-risk lesions[J/OL]. *ISRN Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 137509[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747480/>. DOI:10.1155/2013/137509.
- [46] 张特, 王朝霞. 长链非编码RNA MEG3在肿瘤研究中的进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(15): 2495-2499. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2016.15.043.
- [47] ZHANG J, LIN Z Q, GAO Y L, et al. Downregulation of long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promoter hypermethylation in cervical cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 5[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216566/>. DOI:10.1186/s13046-016-0472-2.
- [48] ZHANG J, YAO T T, WANG Y X, et al. Long noncoding RNA MEG3

- is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(1): 104-113[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4847830/>. DOI:10.1080/15384047.2015.1108496.
- [49] CHEN X, QU J. Long non-coding RNA MEG3 suppresses survival, migration, and invasion of cervical cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 4999-5007. DOI:10.2147/ott.s167053.
- [50] QIN R, CHEN Z, DING Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(5): 486-492. DOI:10.4149/neo_2013_063.
- [51] 张艳, 李封, 徐婉, 等. lncRNA MEG3 通过 miR-9-5p/SOCS5 轴对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7):725-734. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.002.
- [52] LI K, YANG J, HAN X. Lidocaine sensitizes the cytotoxicity of cisplatin in breast cancer cells via up-regulation of RAR β 2 and RASSF1A demethylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 23519-23536. DOI:10.3390/ijms151223519.
- [53] CHAMARAUX-TRAN T N, MATHELIN C, APRAHAMIAN M, et al. Antitumor effects of lidocaine on human breast cancer cells: an in vitro and in vivo experimental trial[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 95-105. DOI:10.21873/anticancer.12196.
- [54] ZHU J M, HAN S C. Lidocaine inhibits cervical cancer cell proliferation and induces cell apoptosis by modulating the lncRNA-MEG3/miR-421/BTG1 pathway[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5404-5416[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789266/>.
- [55] ZHANG J, GAO Y. Long non-coding RNA MEG3 inhibits cervical cancer cell growth by promoting degradation of P-STAT3 protein via ubiquitination[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 175. DOI:10.1186/s12935-019-0893-z.
- [56] PAN X, CAO Y M, LIU J H, et al. MEG3 induces cervical carcinoma cells' apoptosis through endoplasmic reticulum stress by miR-7-5p/STC1 axis[J/OL]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 2020: Online ahead of print[2020-09-26]. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/>. DOI:10.1089/cbr.2019.3344.
- [57] WANG X, WANG Z, WANG J, et al. LncRNA MEG3 has anti-activity effects of cervical cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 636-643. DOI:10.1016/j.biopha.2017.07.056.
- [58] ZHANG J, YAO T T, LIN Z Q, et al. Aberrant methylation of MEG3 functions as a potential plasma-based biomarker for cervical cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6271[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524906/>. DOI:10.1038/s41598-017-06502-7.
- [59] WAN S Q, ZHAO H Q. Analysis of diagnostic and prognostic value of lncRNA MEG3 in cervical cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 183[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471741/>. DOI:10.3892/ol.2020.12044.
- [60] YU B, SHAN G. Functions of long noncoding RNAs in the nucleus[J]. *Nucleus*, 2016, 7(2): 155-166. DOI:10.1080/19491034.2016.1179408.
- [61] WANG L, ZHU H Y. Long non-coding nuclear paraspeckle assembly transcript 1 acts as prognosis biomarker and increases cell growth and invasion in cervical cancer by sequestering microRNA-101[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2771-2777. DOI:10.3892/mmr.2017.8186.
- [62] HAN D M, WANG J F, CHENG G H. LncRNA NEAT1 enhances the radio-resistance of cervical cancer via miR-193b-3p/CCND1 axis[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2395-2409[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788648/>. DOI:10.18632/oncotarget.23416.
- [63] WANG H L, HOU S Y, LI H B, et al. Biological function and mechanism of long noncoding RNAs nuclear-enriched abundant transcript 1 in development of cervical cancer[J/OL]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(17): 2063-2070[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111676/>. DOI:10.4103/0366-6999.239308.
- [64] SHEN X F, ZHAO W, ZHANG Y M, et al. Long non-coding RNA-NEAT1 promotes cell migration and invasion via regulating miR-124/NF- κ B pathway in cervical cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3265-3276[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173957/>. DOI:10.2147/OTT.S220306.
- [65] XU D Z, DONG P X, XIONG Y, et al. MicroRNA-361-mediated inhibition of HSP90 expression and EMT in cervical cancer is counteracted by oncogenic lncRNA NEAT1[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): E632[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140536/>. DOI:10.3390/cells9030632.
- [66] YUAN L Y, ZHOU M, LV H, et al. Involvement of NEAT1/miR-133a axis in promoting cervical cancer progression via targeting SOX4[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18985-18993. DOI:10.1002/jcp.28538.
- [67] GUO H M, YANG S H, ZHAO S Z, et al. LncRNA NEAT1 regulates cervical carcinoma proliferation and invasion by targeting AKT/PI3K[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(13): 4090-4097. DOI:10.26355/eurrev_201807_15400.
- [68] ZHU H, ZENG Y, ZHOU C C, et al. SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 637: 1-8. DOI:10.1016/j.abb.2017.11.003.
- [69] TAO L, WANG X Y, ZHOU Q. Long noncoding RNA SNHG16 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells by recruiting transcriptional factor SPI1 to upregulate PARP9[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(3): 773-784. DOI:10.1002/cbin.11272.
- [70] WU W, GUO L, LIANG Z L, et al. Lnc-SNHG16/miR-128 axis modulates malignant phenotype through WNT/ β -catenin pathway in cervical cancer cells[J/OL]. *J Cancer*, 2020, 11(8): 2201-2212[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052928/>. DOI:10.7150/jca.40319.
- [71] PENG W, FAN H. Long noncoding RNA CCHE1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes carcinogenesis via activation of the ERK/MAPK pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 83: 450-455. DOI:10.1016/j.biopha.2016.06.056.
- [72] CHEN Y, WANG C X, SUN X X, et al. Long non-coding RNA CCHE1 overexpression predicts a poor prognosis for cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 479-483.
- [73] YANG M, ZHAI X, XIA B R, et al. Long noncoding RNA CCHE1 promotes cervical cancer cell proliferation via upregulating PCNA [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7615-7622. DOI:10.1007/s13277-015-3465-4.
- [74] YAN Q, TIAN Y, HAO F R. Downregulation of lncRNA UCA1 inhibits proliferation and invasion of cervical cancer cells through miR-206 expression[J]. *Oncol Res*, 2018, 2018: Online ahead of print[2020-09-26]. <https://doi.org/10.3727/096504018X15185714083446>. DOI:

- 10.3727/096504018X15185714083446.
- [75] WU F L, ZHOU D, CUI Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 modulates the glycolysis of cervical cancer cells by miR-493-5p/HK2[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(8): 3943-3951[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6962770/>.
- [76] WEI H, QIU Y Q, ZENG Q S, et al. LncRNA UCA1 regulates proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells by targeting miR-145[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3555-3564. DOI:10.26355/eurrev_202004_20816.
- [77] KIM H J, KIM L K, LEE S H, et al. Expression levels of the long noncoding RNA steroid receptor activator promote cell proliferation and invasion and predict patient prognosis in human cervical cancer [J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 5410-5418[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6144528/>. DOI: 10.3892/ol.2018.9265.
- [78] LIU X J, XIE S S, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA XIST contributes to cervical cancer development through targeting miR-889-3p/SIX1 axis[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2020, 35(9): 640-649. DOI:10.1089/cbr.2019.3318.
- [79] CHEN X, XIONG D S, YE L Y, et al. Up-regulated lncRNA XIST contributes to progression of cervical cancer via regulating miR-140-5p and ORC1[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 45[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394057/>. DOI:10.1186/s12935-019-0744-y.
- [80] ZHU H, ZHENG T, YU J, et al. LncRNA XIST accelerates cervical cancer progression via upregulating Fus through competitively binding with miR-200a[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 105: 789-797. DOI:10.1016/j.biopha.2018.05.053.
- [81] ZHANG J J, WANG D D, DU C X, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes cervical cancer development by acting as a sponge of miR-186[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3): 345-352. DOI: 10.3727/096504017X14953948675449.
- [82] ZHANG D L, SUN G X, ZHANG H X, et al. Long non-coding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of cervical cancer and promotes carcinogenesis via PI3K/Akt pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 511-516. DOI:10.1016/j.biopha.2016.11.058.
- [83] BAI X, WANG W, ZHAO P, et al. LncRNA CRNDE acts as an oncogene in cervical cancer through sponging miR-183 to regulate CCNB1 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(1): 111-121. DOI: 10.1093/carcin/bgz166.
- [84] VERHAEGH G W, VERKLEIJ L, VERMEULEN S H, et al. Polymorphisms in the H19 gene and the risk of bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(5): 1118-1126. DOI:10.1016/j.eururo.2008.01.060.
- [85] GUO L S, LU X G, ZHENG L J, et al. Association of long non-coding RNA HOTAIR polymorphisms with cervical cancer risk in a Chinese population[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0160039[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965140/>. DOI:10.1371/journal.pone.0160039.
- [86] WENG S L, WU W J, HSIAO Y H, et al. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer[J/OL]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(12): 1312-1319 [2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158665/>. DOI:10.7150/ijms.27505.
- [87] JIN H, LU X Y, NI J, et al. HOTAIR rs7958904 polymorphism is associated with increased cervical cancer risk in a Chinese population[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3144[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466640/>. DOI: 10.1038/s41598-017-03174-1.
- [88] WANG Y, LUO T. LINC00673 rs11655237 polymorphism is associated with increased risk of cervical cancer in a Chinese population[J/OL]. *Cancer Control*, 2018, 25(1): 1073274818803942[2020-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174653/>. DOI:10.1177/1073274818803942.
- [89] WANG Y, LIU Y, LI Z Y, et al. Association between MALAT1 and THRIL polymorphisms and precancerous cervical lesions[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(9): 509-517. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0097.

[收稿日期] 2020-09-28

[修回日期] 2021-02-20

[本文编辑] 党瑞山