

长链非编码 RNA 在肺癌中的研究进展

李博野¹, 张文美¹, 胡 秦¹, 程 渊²

(1. 北京工业大学生命科学与生物工程学院, 北京 100124;
2. 北京大学第一医院呼吸和危重症医学科, 北京 100034)

摘要: 肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤, 早期诊断和治疗对降低肺癌死亡率具有重要意义。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 参与基因表达调控、转录、核内运输等多个生物过程。lncRNA 的异常表达与多种恶性肿瘤具有相关性。本文总结了 lncRNA 的功能特点及抑癌性、促癌性 lncRNA 在肺癌中的异常表达情况, 并讨论 lncRNA 作为肺癌诊断、预后生物标志物的潜在可能性, 旨在为肺癌的早期诊断和抗癌药物的研发提供参考。

关键词: 肿瘤学; 肺癌; 综述; 长链非编码 RNA; 诊断; 预后

中图分类号: R734 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2019)01-0140-09

Research progress on long non-coding RNA in lung cancers

LI Boye¹, ZHANG Wenmei¹, HU Qin¹, CHENG Yuan²

(1. College of Life Science and Bio-Engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China;
2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract: Lung cancer is a malignant tumor type with the highest morbidity and mortality globally. Early diagnosis and treatment can effectively reduce the mortality of lung cancer. Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of non-coding RNA with at least 200 nucleotides in length and is widely involved in multiple biological processes, including regulation of gene expression, transcription and nuclear transport. Dysregulated expression of lncRNA is associated with a variety of malignancies. This review summarizes the functional characteristics of lncRNA and dysregulated expression of down-regulated and up-regulated lncRNA in lung cancer and discusses their potential clinical applications in lncRNA as diagnosis and prognosis biomarkers of lung cancer. It will provide references for the early diagnosis and drug development of lung cancers.

Key words: oncology; lung cancer; review; long non-coding RNA; diagnosis; prognosis

0 引言

肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤, 2012 年, 全球新发肺癌病例 180 万, 死亡 160 万, 均居恶性肿瘤首位, 且目前仍呈增长趋势, 成为严重影响人类健康的重大疾病^[1]。多项研究证明, 由于早期诊断不典型, 多数病人首次确诊时局部已处于中晚期阶段。我国非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的 5 年生存率仅为 15%^[2]。因此, 肺癌的早期诊断和治疗可有效提高 5 年生存率, 延长患者生命。当前用于诊断肺癌的方法包括影像学、支气管镜检查、血清肿瘤标志物、呼出气标记物和分子生物标志物。寻找新的诊断和预后标志物仍是肺癌乃至其他恶性肿瘤治疗的重大关键问题。本文综述临床报道的与肺癌高度相关的 lncRNA, 旨在为肺癌的早期诊断提供依据。

作者简介: 李博野 (1994—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 癌症的早期诊断

通信联系人: 程渊, 副主任医师, 主要研究方向: 肺癌诊断与治疗. E-mail: softsnake@bjmu.edu.cn

1 lncRNA 的功能特点

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 由于功能研究不明确, 在很长时间内被认为是转录噪音。DNA 元件百科全书计划 (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE) 研究结果显示 75% 的人类基因组参与转录^[3], 但仅有 1%~2% 的编码蛋白, 非编码 RNA 存在的意义逐渐成为研究热点。近年来, lncRNA 参与了染色质重塑、DNA 甲基化、转录激活等多项过程, 在基因表达调控、发育代谢和肿瘤、神经退行性等疾病的病理进程中发挥重要作用。与 mRNA 相似, lncRNA 大多由 RNA 聚合酶 II 转录, 通常具有 5' 帽子和 3' poly A 尾巴等结构, 表达于细胞核或胞浆中。依据与蛋白编码基因的位置关系, lncRNA 可分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、内含子间 lncRNA、基因间 lncRNA 和双向 lncRNA。

随着高通量测序和芯片技术的快速发展, 已有 3 000 余种 lncRNA 转录本被发现, 但其功能仍不明确。由于 lncRNA 存在复杂二级结构, 使得它们能与 DNA、mRNA、染色质/蛋白等结合, 在转录前、转录后和表观遗传学等多种水平调节基因表达, 如募集染色质重构复合体, 诱导染色质的重塑、组蛋白修饰、DNA 甲基化; 与转录因子或 RNA 聚合酶相互作用, 调节基因表达; 结合 mRNA, 改变 mRNA 前体的剪切模式, 产生内源性 siRNA; 通过吸附 (sponge) 方式竞争性结合 miRNA, 影响 miRNA 的基因调控等。目前, 研究认为 lncRNA 在发育不同阶段和特定组织中的转录受到严格的调控, 具有组织和时空表达特异性, 使其在疾病的诊断和治疗中具有重大意义^[4]。大量研究显示, 在肿瘤组织和细胞中, lncRNA 的表达水平会发生改变, 且通常与疾病的进程、预后具有显著相关性, 使得 lncRNA 可成为肿瘤诊断的标志物和潜在的药物靶点^[4-6]。在 NSCLC 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 中, 已发现几十种 lncRNA 表达异常^[4-5], 它们通常可以分为致癌性 lncRNA (即在肺癌中表达上调) 和抑癌性 lncRNA (即在肺癌中表达下调)。WANG 等^[6]对 36 篇 NSCLC 文献共计 6 267 例肿瘤样本和 34 种 lncRNA 的 Meta 分析发现, lncRNA 的异常表达可作为 NSCLC 的预后指标。后文将进一步讨论部分 lncRNA 在肺癌中的表达及其功能。

2 抑癌性 lncRNA

2.1 牛磺酸上调基因 1

lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 长度为 7.1 kb, 定位于染色体 22q12。TUG1 在膀胱癌、骨肉瘤和食道癌中高表达, 其表达上调可作为骨肉瘤患者的不良预后指标。NIU 等^[7]对 33 例 SCLC 组织的研究也证实 TUG1 在 SCLC 组织中表达上调, 在广泛期 SCLC 病人 (ED-SCLC) 中表达高于局限期病人 (LD-SCLC), 吸烟病人中呈现高表达, TUG1 表达上调与低生存率相关。但在 NSCLC 组织中, ZHANG 等^[8]和 LIN 等^[9]分别对 192 例和 89 例 NSCLC 患者的研究显示, TUG1 在肿瘤组织中的表达显著下调, 提示了 TUG1 在不同组织细胞中的表达和功能存在差异, 两项研究均显示高表达 TUG1 病人的生存时间显著延长, TUG1 表达差异与肿瘤分期和吸烟状态显著相关。多因素分析结果提示 TUG1 可与病理分级和肿瘤淋巴结转移 (tumor lymph nodes metastasis, TNM) 分期一起, 作为 NSCLC 患者生存率的独立预后指标。

以往研究证实 TUG1 是 p53 的直接转录靶标, 野生型 p53 可诱导 TUG1 表达上调, TUG1 募集并结合 PRC2 蛋白复合体, 介导 EZH2/EED (PRC2 的重要组成部分) 的靶向结合而调控基因表达。ZHANG 等^[8]和 LIN 等^[9]的研究发现, HOXB7 和 CELF1 可能是 TUG1 的 in-trans 调节靶点, TUG1 可通过 EZH2 结合在 HOXB7 和 CELF1 的启动子区, 抑制基因表达。抑制 TUG1 可上调 HOXB7 的表达, 通过 AKT 和促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等途径, 促进 NSCLC 细胞增殖。此外, NIU 等^[7]

发现 TUG1 还可通过与 EZH2 结合调节抑癌基因 *LIMK2b* 的表达来影响细胞生长和抗性, 在 SCLC 组织中发挥促癌作用。因此, p53/TUG1/PRC2 相互作用可能成为 NSCLC 和 SCLC 的诊断和治疗靶点。此外, DU 等^[10]研究发现 TUG1 还可通过 sponge 方式调节基因表达, 且 TUG1 的作用方式与其亚细胞定位有关。

2.2 生长抑制特异性转录因子 5

lncRNA 生长抑制特异性转录因子 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 定位于染色体 1q25, 长度为 630 nt, 在不同种群间保守性差。GAS5 可编码一条 50 个氨基酸的多肽, 但目前还不清楚此多肽的生物学功能^[11]。大量证据显示 GAS5 在多种肿瘤组织中表达下调, 是一种肿瘤抑制因子, 且与肿瘤化疗耐药有关。数项对 NSCLC 的研究显示, GAS5 在 NSCLC 组织和细胞中均表达下调, 且低表达的 GAS5 与肿瘤大小、低分化和高转移具有显著相关性^[12~13]。LIANG 等^[14]对 90 例 NSCLC 病例的研究显示, 与癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 等肿瘤标志物相比, GAS5 的敏感性和特异性更高, 11 例病人术后 GAS5 出现显著上升。更重要的是, GAS5 不仅在肿瘤组织中检出, 且在 NSCLC 患者的血浆中也可稳定检测, 与健康对照相比, NSCLC 患者的血浆中 GAS5 显著下调。由于血浆样品比临床组织样品更容易获取, 因此血浆中的 GAS5 有可能成为诊断 NSCLC 的理想生物标志物。

以往实验显示, GAS5 可与内固醇激素受体竞争性结合, 从而抑制激素的作用, 在乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中起调控作用。MEI 等^[15]研究发现在 39 例 NSCLC 的组织和细胞中, GAS5 表达上调, miR-23a 表达下调, GAS5 可直接与 miR-23a 相互作用, 反向调节其表达, 因此 GAS5 过表达可通过抑制 miR-23a, 显著抑制 NSCLC 细胞增殖、侵袭, 并促进其凋亡。此外, CAO 等^[16]发现 GAS5 与 *PTEN* 基因竞争性结合 miR-21, *PTEN* 基因是近年来发现的抑癌基因, miR-21 通过下调靶基因 *PTEN*, 促进肿瘤细胞生长和转移, 诱导肿瘤耐药。GAS5 通过 miR-21 调节 *PTEN* 通路, 提高 NSCLC 细胞对顺铂 (cisplatin, DDP) 的敏感性。

2.3 癌易感性候选基因 2

lncRNA 癌易感性候选基因 2 (cancer susceptibility candidate 2, CASC2) 位于染色体 10q26, 2004 年发现其在子宫内膜癌中表达下调, 后在结肠癌、肾细胞癌等多种肿瘤中被发现, 为抑癌基因^[17]。HUANG 等^[18]通过对癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 501 例肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC) 的分析, 发现了 31 个低表达和 37 个高表达的 lncRNA, 其中 CASC2 与多种癌基因和抑癌基因表达相关, 对鳞癌的发生发展具有重要作用。HE 等^[19]对 TCGA 数据库分析也发现 CASC2 在肺腺癌和鳞癌中分别上调 2.99 和 2.31 倍, 在 76 例 NSCLC 组织中, 92.1% 出现 CASC2 表达显著下调, 且与瘤重大小、TNM 分期显著相关。此外, 多因素分析显示 CASC2 可作为 NSCLC 生存率的独立预测因子。这些研究表明 lncRNA CASC2 不仅可作为 NSCLC 不良预后的指标, 也可成为早期诊断的标志物和基因治疗的潜在靶点。其他抑癌性 lncRNA 如表 1 所示。

表 1 其他抑癌性 lncRNA

Tab. 1 Other down-regulated lncRNA in cancers

名称	样品来源	临床意义	引用
BANCR	组织、细胞系	病理分期、转移	[20]
TUSC7	组织、细胞系	分期、预后、生存期	[21]
GAS5-AS1	组织	分期、转移	[13]
MEG3	组织	进程	[22]
AK126698	组织	进程、分期	[23]
LincRNA-p21	组织	预后	[24]
SFTA1P	组织	诊断、腺癌生存期	[25]
LINC01186	组织、细胞系	转移	[26]
lncRNA-LET	腺癌组织	转移	[27]
CPS1-IT1	细胞系	早期诊断	[28]
ENST00000434223	组织	增殖、迁移	[29]
C6orf176-TV1/2	组织	诊断	[30]

3 促癌性 lncRNA

3.1 核副斑点包装转录本 1

lncRNA 核副斑点包装转录本 1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1) 位于染色体 11q13.1, 包括两种转录本亚型, 分别是 NEAT1_1 (3.7 kb) 和 NEAT1_2 (2.3 kb)。多项研究显示 NEAT1 在多种肿瘤中高表达, YANG 等^[31]和 CHEN 等^[32]分别对 11 篇和 10 篇临床报道的肿瘤 NEAT1 表达进行 Meta 分析, 结果显示 NEAT1 表达上调与多种癌肿如消化系统癌肿等的总体生存率下降和淋巴结转移显著相关。PAN 等^[33]和 SUN 等^[34]分别对 125 例和 96 例 NSCLC 组织的研究证实 NEAT1 在 NSCLC 组织中显著上调, NEAT1 的表达与 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴转移有关, NEAT1 高表达的肿瘤患者总生存期短于低表达患者。

SUN 等^[34]的研究还发现 NEAT1 可能作为一种竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA), 通过与 miR-377-3p 竞争性结合, 拮抗其抑制 E2F3 癌基因的作用, 上调 E2F3 表达, 促进肿瘤细胞生长。SUN 等^[35]研究发现 NEAT1 通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进 NSCLC 的肿瘤发生和发展。此外, YU 等^[36]研究发现转录因子 Oct4 可能是 NEAT1 的上游转录因子, 通过结合 NEAT1 的启动子区转录激活 NEAT1 的表达, 产生促癌作用。研究提示 NEAT1 可能作为 NSCLC 治疗的靶标。

3.2 浆细胞瘤多样异位基因 1

lncRNA 浆细胞瘤多样异位基因 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 长度为 1 716 nt, 位于染色体 chr8q24.21。PVT1 在多种肿瘤中表达上调, 可作为结肠癌、肝癌等的预后指标。多项对 NSCLC 组织^[37-39]和 SCLC 组织^[40]的研究发现, PVT1 在肺癌组织和细胞中表达显著上调, PVT1 表达与病理分级和淋巴转移显著相关。此外, 高表达 PVT1 病人的总体生存率低于 PVT1 低表达病人, 多因素分析显示 PVT1 可作为独立预后指标。

CUI 等^[38]研究发现 PVT1 可通过下调 p15 和 p21 的表达来促进 NSCLC 细胞的增殖。WAN 等^[39]研究显示 PVT1 可募集 EZH2 结合于 LAST2 启动子区, 抑制 LAST2 转录, 调节 Mdm2-p53 通路抑制肿瘤细胞增殖。CHEN 等^[41]研究显示 PVT1 可与 miR-200a 和 miR-200b 直接作用, 上调 NSCLC 细胞中的 MMP9 表达, 促进肿瘤细胞转移。此外, WU 等^[42]对 TCGA 数据库中 LSCC RNA 测序数据进行分析并通过实验证实, PVT1 靶向多个细胞周期相关基因 (*POLA2*、*POLD1*、*MCM4*、*MCM5* 等), 多种转录因子如 HSG1 等均可以调控 PVT1 的表达。

3.3 lncRNA16

lncRNA16 是近年来新发现的一种与肺癌具有高特异性的 lncRNA。ZHU 等^[43]通过使用芯片技术分析了 20 个癌组织 (肺癌、肝癌、结肠癌和胃癌) 的 lncRNA 表达谱, 发现 lncRNA16 特异性的在肺癌中呈现表达异常, 对 118 个肺癌组织和 84 例肺癌血浆的检测发现 lncRNA16 在各期的肺癌中均表达上调, 且与肺癌分期呈现正相关。此外, 体外 lncRNA16 的敲低能抑制 PC9 肺癌细胞的增殖和荷瘤小鼠肿瘤生长。lncRNA16 通过调节细胞周期蛋白 B1 转录而促进细胞增殖。结果表明 lncRNA16 可做为肺癌早期诊断和治疗的潜在靶标。其他促癌性 lncRNA 如表 2 所示。

4 结论与展望

近年来, lncRNA 的研究取得了重大进展, 利用芯片、高通量测序技术及生物信息学技术进行差异

表 2 其他促癌性 lncRNA
Tab. 2 Other up-regulated lncRNAs in cancers

名称	样品来源	临床意义	引用
AGAP2-AS1	组织	预后	[44]
ANRIL	组织	转移、分期、预后	[45]~[47]
BCAR4	组织、细胞系	分期、转移、存活期、诊断	[48]
CCAT2	组织、细胞系	不良预后	[49]
FAM83H-AS1	组织	诊断、预后	[50]
H19	组织	转移、预后	[51]~[52]
HNF1A-AS	组织	分期、转移、不良预后、存活率	[53]
HOTAIR	组织	转移、分期	[54]
IRAIN	组织	进程	[55]
LINC00152	组织	分期、转移、存活期	[56]
LINC00342	组织	预后	[57]
LINC00511	组织	转移、不良预后	[58]
LINC00857	组织	存活	[59]
LINC00858	组织	进程	[60]
LINC01133	组织	存活期、预后	[61]
lncRNA-ATB	组织、细胞系	进程、转移	[62]
lnTCF7	细胞	侵袭	[63]
LUCAT1	组织	分期、进程、转移、生存率	[64]
PCAT6	组织	转移、生存期、预后	[65]
SNHG1	组织、细胞系	分期、转移、生存率	[66]
TRPM2-AS	组织	进程、生存期、分期	[67]
uc.338	组织、细胞系	诊断	[68]
UCA1	组织	生存期、预后	[69]
XIST	组织	存活期、预后	[70]
ZFAS1	组织	分期、转移、不良预后、存活率	[71]

lncRNA 分析, 已发现多种在肺癌中异常表达的 lncRNA, 它们与肺癌病人的诊断预后及耐药有密切关系。多种检测和分析技术的应用, 如 RNA 结合蛋白免疫沉淀技术 (RNA immunoprecipitation, RIP)、紫外交联免疫纯化 (UV crosslinking and immunoprecipitation, CLIP)、RNA 纯化的染色质分离 (chromatin isolation by RNA purification, ChIRP)、RNA 捕获杂交分析 (capture hybridization analysis of RNA targets, CHART) 和反义 RNA 纯化 (RNA antisense purification, RAP) 等, 也为进一步阐明 lncRNA 的靶点提供了重要手段。然而, lncRNA 的研究还面临若干问题, 如: 1) lncRNA 表达水平总体较低, 对准确检测和分离提出了挑战; 2) 许多 lncRNA 具有保守的二级/三级结构, 部分 lncRNA 还具有复杂的高级结构, 如 NEAT1 参与形成 paraspeckles、lncRNA 的空间结构及对生物功能的影响仍是待解决的难题; 3) lncRNA 的命名和分类混乱, 亟待统一; 4) lncRNA 序列保守性差, 种属间差异大。lncRNA 的研究目前还处于起步阶段, lncRNA 的深入研究将为肺癌诊断和治疗药物研发提供新的思路。

[参考文献] (References)

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.

- [2] LI Q, ZHAN P, YUAN D, et al. Prognostic value of lymph node ratio in patients with pathological N1 non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2016, 5(3): 258-264.
- [3] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108.
- [4] SANG H W, LIU H H, XIONG P, et al. Long non-coding RNA functions in lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(6): 4027-4037.
- [5] VENCKEN S F, GREENE C M, McKIERNAN P J. Non-coding RNA as lung disease biomarkers[J]. *Thorax*, 2015, 70(5): 501-503.
- [6] WANG M N, MA X L, ZHU C J, et al. The prognostic value of long non coding RNAs in non small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81292-81304.
- [7] NIU Y C, MA F, HUANG W M, et al. Long non-coding RNA TUG1 is involved in cell growth and chemoresistance of small cell lung cancer by regulating LIMK2b via EZH2[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 5.
- [8] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5: e1243.
- [9] LIN P C, HUANG H D, CHANG C C, et al. Long noncoding RNA *TUG1* is downregulated in non-small cell lung cancer and can regulate *CELF1* on binding to *PRC2*[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 583.
- [10] DU Z, SUN T, HACISULEYMAN E, et al. Integrative analyses reveal a long noncoding RNA-mediated sponge regulatory network in prostate cancer[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10982.
- [11] PICKARD M R, WILLIAMS G T. Molecular and cellular mechanisms of action of tumour suppressor *GAS5* lncRNA[J]. *Genes*, 2015, 6(3): 484-499.
- [12] DONG S Y, QU X H, LI W Y, et al. The long non-coding RNA, *GAS5*, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2015, 8: 43.
- [13] WU Y, LYU H, LIU H B, et al. Downregulation of the long noncoding RNA *GAS5-AS1* contributes to tumor metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 31093.
- [14] LIANG W J, LÜ T F, SHI X F, et al. Circulating long noncoding RNA *GAS5* is a novel biomarker for the diagnosis of nonsmall cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2016, 95(37): e4608.
- [15] MEI Y, SI J, WANG Y, et al. Long noncoding RNA *GAS5* suppresses tumorigenesis by inhibiting miR-23a expression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncology Research*, 2017, 25(6): 1027-1037.
- [16] CAO L, CHEN J, OU B Q, et al. *GAS5* knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 93: 570-579.
- [17] PALMIERI G, PALIOGIANNIS P, SINI M C, et al. Long non-coding RNA *CASC2* in human cancer[J]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017, 111: 31-38.
- [18] HUANG G Q, KE Z P, HU H B, et al. Co-expression network analysis of long noncoding RNAs (lncRNAs) and cancer genes reveals *SFTA1P* and *CASC2* abnormalities in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2017, 18(2): 115-122.
- [19] HE X, LIU Z, SU J, et al. Low expression of long noncoding RNA *CASC2* indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation in non-small cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(7): 9503-9510.
- [20] SUN M, LIU X H, WANG K M, et al. Downregulation of *BRAF* activated non-coding RNA is associated with poor prognosis for non-small cell lung cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition[J]. *Molecular Cancer*, 2014, 13: 68.
- [21] WANG Z W, JIN Y Y, REN H T, et al. Downregulation of the long non-coding RNA *TUSC7* promotes NSCLC cell proliferation and correlates with poor prognosis[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(2): 680-687.

- [22] YAN-HUA L, XIANG-LEI L, HONG L, et al. Long noncoding ribonucleic acids maternally expressed gene 3 inhibits lung cancer tumor progression through downregulation of MYC[J]. *Indian Journal of Cancer*, 2015, 52(7): 190-193.
- [23] FU X, LI H, LIU C X, et al. Long noncoding RNA AK126698 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting Frizzled-8 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *OncoTargets & Therapy*, 2016, 9: 3815-3827.
- [24] CASTELLANO J J, NAVARRO A, VIÑOLAS N, et al. LincRNA-p21 impacts prognosis in resected non-small cell lung cancer patients through angiogenesis regulation[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(12): 2173-2182.
- [25] ZHANG H, XIONG Y Q, XIA R, et al. The pseudogene-derived long noncoding RNA SFTA1P is down-regulated and suppresses cell migration and invasion in lung adenocarcinoma[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(2): 1010428317691418.
- [26] HAO Y J, YANG X L, ZHANG D D, et al. Long noncoding RNA LINC01186, regulated by TGF- β /SMAD3, inhibits migration and invasion through Epithelial-Mesenchymal-Transition in lung cancer[J]. *Gene*, 2017, 608: 1-12.
- [27] LIU B, PAN C F, HE Z C, et al. Long noncoding RNA-LET suppresses tumor growth and EMT in lung adenocarcinoma[J]. *BioMed Research International*, 2016, 2016: 4693471.
- [28] ZHAO X G, LIU M R, ZHANG J J, et al. Long noncoding RNA CPS1-IT1 suppresses cell proliferation and metastasis in human lung cancer[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2017, 25(3): 373-380.
- [29] CHAI X F, YE X Y, SONG Y P. Long noncoding RNA ENST00000434223 suppressed tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(8): 10851-10860.
- [30] 王俊, 彭珍子, 董叶萍, 等. 长链非编码 RNA C6orf176 两个转录本在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(6): 560-565.
WANG J, PENG Z Z, DONG Y P, et al. Expression of two transcript variants of long noncoding RNA C6orf176 in non-small cell lung cancer and its clinical significance[J]. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 2016, 41(6): 560-565. (in Chinese)
- [31] YANG C, LI Z, LI Y J, et al. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression is associated with poor prognosis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2672-2680.
- [32] CHEN T, WANG H, YANG P, et al. Prognostic role of long noncoding RNA NEAT1 in various carcinomas: a meta-analysis[J]. *OncoTargets & Therapy*, 2017, 10: 993-1000.
- [33] PAN L J, ZHONG T F, TANG R X, et al. Upregulation and clinicopathological significance of long non-coding NEAT1 RNA in NSCLC tissues[J]. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, 16(7): 2851-2855.
- [34] SUN C C, LI S J, ZHANG F, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulation of miR-377-3p-E2F3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51784-51814.
- [35] SUN S J, LIN Q, MA J X, et al. Long non-coding RNA NEAT1 acts as oncogene in NSCLC by regulating the Wnt signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017, 21(3): 504-510.
- [36] YU X, LI Z, ZHENG H Y, et al. NEAT1: a novel cancer-related long non-coding RNA[J]. *Cell Proliferation*, 2017, 50(2): e12329.
- [37] YANG Y R, ZANG S Z, ZHONG C L, et al. Increased expression of the lncRNA PVT1 promotes tumorigenesis in non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7(10): 6929-6935.
- [38] CUI D, YU C H, LIU M, et al. Long non-coding RNA PVT1 as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(3): 4127-4134.
- [39] WAN L, SUN M, LIU G J, et al. Long noncoding RNA *PVT1* promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through epigenetically regulating *LATS2* expression[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15(5): 1082-1094.
- [40] HUANG C S, LIU S G, WANG H J, et al. LncRNA PVT1 overexpression is a poor prognostic biomarker and regulates migration and invasion in small cell lung cancer[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(11): 5025-5034.
- [41] CHEN W, ZHU H Y, YIN L, et al. LncRNA-PVT1 facilitates invasion through upregulation of MMP9 in nonsmall cell lung

- cancer cell[J]. *DNA and Cell Biology*, 2017, 36(9): 787-793.
- [42] WU X F, RUAN L, YANG Y, et al. Identification of crucial regulatory relationships between long non-coding RNAs and protein-coding genes in lung squamous cell carcinoma[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2016, 30(3): 146-152.
- [43] ZHU H G, ZHANG L Y, YAN S, et al. LncRNA16 is a potential biomarker for diagnosis of early-stage lung cancer that promotes cell proliferation by regulating the cell cycle[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 7867-7877.
- [44] LI W, SUN M, ZANG C, et al. Upregulated long non-coding RNA AGAP2-AS1 represses LATS2 and KLF2 expression through interacting with EZH2 and LSD1 in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2016, 7(5): e2225.
- [45] LIN L, GU Z T, CHEN W H, et al. Increased expression of the long non-coding RNA ANRIL promotes lung cancer cell metastasis and correlates with poor prognosis[J]. *Diagnostic Pathology*, 2015, 10(1): 14.
- [46] NIE F Q, SUN M, YANG J S, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and inhibits apoptosis by silencing KLF2 and P21 expression[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2015, 14(1): 268-277.
- [47] LU Y, ZHOU X H, XU L, et al. Long noncoding RNA ANRIL could be transactivated by c-Myc and promote tumor progression of non-small-cell lung cancer[J]. *OncoTargets & Therapy*, 2016, 9: 3077-3084.
- [48] GONG J H, ZHANG H, HE L, et al. Increased expression of long non-coding RNA BCAR4 is predictive of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2017, 241(1): 29-34.
- [49] CHEN S F, WU H, LV N, et al. LncRNA *CCAT2* predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 82: 583-588.
- [50] ZHANG J, FENG S M, SU W M, et al. Overexpression of FAM83H-AS1 indicates poor patient survival and knockdown impairs cell proliferation and invasion via MET/EGFR signaling in lung cancer[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42819.
- [51] CUI J D, MO J M, LUO M, et al. c-Myc-activated long non-coding RNA H19 downregulates miR-107 and promotes cell cycle progression of non-small cell lung cancer[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(10): 12400-12409.
- [52] ZHANG E B, LI W, YIN D D, et al. c-Myc-regulated long non-coding RNA H19 indicates a poor prognosis and affects cell proliferation in non-small-cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(3): 4007-4015.
- [53] MA Y F, LIANG T, LI C R, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 up-regulation in non-small cell lung cancer correlates to poor survival[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20(23): 4858-4863.
- [54] ZHAI N L, XIA Y F, YIN R, et al. A negative regulation loop of long noncoding RNA HOTAIR and p53 in non-small-cell lung cancer[J]. *OncoTargets & Therapy*, 2016, 9: 5713-5720.
- [55] FENG J, SUN Y, ZHANG E B, et al. A novel long noncoding RNA IRAIN regulates cell proliferation in non small cell lung cancer[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(10): 12268-12275.
- [56] CHEN Q N, CHEN X, CHEN Z Y, et al. Long intergenic non-coding RNA 00152 promotes lung adenocarcinoma proliferation via interacting with EZH2 and repressing IL24 expression[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 17.
- [57] WANG L, CHEN Z, AN L, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in non-small cell lung cancer[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 38(6): 2389-2400.
- [58] SUN C C, LI S J, LI G, et al. Long intergenic noncoding RNA 00511 acts as an oncogene in non-small-cell lung cancer by binding to EZH2 and suppressing p57[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2016, 5(11): e385.
- [59] WANG L H, HE Y L, LIU W J, et al. Non-coding RNA LINC00857 is predictive of poor patient survival and promotes tumor progression via cell cycle regulation in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11487-11499.
- [60] ZHU S P, WANG J Y, WANG X G, et al. Long intergenic non-protein coding RNA 00858 functions as a competing endogenous RNA for miR-422a to facilitate the cell growth in non-small cell lung cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(2): 475-485.
- [61] ZANG C S, NIE F Q, WANG Q, et al. Long non-coding RNA LINC01133 represses KLF2, P21 and E-cadherin transcription through binding with EZH2, LSD1 in nonsmall cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11696-11707.

- [62] KE L, XU S B, WANG J, et al. High expression of long non-coding RNA ATB indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2017, 19(5): 599-605.
- [63] WU J H, WANG D S. Long noncoding RNA TCF7 promotes invasiveness and self-renewal of human non-small cell lung cancer cells[J]. *Human Cell*, 2017, 30(1): 23-29.
- [64] RENHUA G, YUE S, SHIDAI J, et al. 165P: long noncoding RNA LUCAT1 is associated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and affects cell proliferation via regulating p21 and p57 expression[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2016, 11(4): S129.
- [65] WAN L, ZHANG L, FAN K, et al. Knockdown of long noncoding RNA PCAT6 inhibits proliferation and invasion in lung cancer cells[J]. *Oncology Research*, 2016, 24(3): 161-170.
- [66] CUI Y, ZHANG F M, ZHU C K, et al. Upregulated lncRNA SNHG1 contributes to progression of non-small cell lung cancer through inhibition of miR-101-3p and activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17785-17794.
- [67] HUANG C, QIN Y Z, LIU H S, et al. Downregulation of a novel long noncoding RNA TRPM2-AS promotes apoptosis in non-small cell lung cancer[J]. *Tumor Biology*, 2017, 39(2): 1010428317691191.
- [68] GAO X X, GAO X Z, LI C, et al. Knockdown of long noncoding RNA uc.338 by siRNA inhibits cellular migration and invasion in human lung cancer cells[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2016, 24(5): 337-343.
- [69] NIE W, GE H J, YANG X Q, et al. LncRNA-UCAI exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p[J]. *Cancer Letters*, 2016, 371(1): 99-106.
- [70] FANG J, SUN C C, GONG C. Long noncoding RNA XIST acts as an oncogene in non-small cell lung cancer by epigenetically repressing KLF2 expression[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 478(2): 811-817.
- [71] TIAN F M, MENG F Q, WANG X B. Overexpression of long-noncoding RNA ZFAS1 decreases survival in human NSCLC patients[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016, 20(24): 5126-5131.

(责任编辑: 肖书笑)