·综 述·

长链非编码 RNA 在癌症中的研究进展

迟春天，鲍永霞*，周建，耿莹，苏冬菊
（哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸内科，哈尔滨 150001）

【摘 要】 长链非编码 RNA（lncRNA）在癌症中扮演重要的角色。基因组关联研究已经发现，大量的 lncRNA 与各种类型的癌症相关。lncRNA 的表达和突变能够促进肿瘤的形成和转移。lncRNA 可能具有肿瘤抑制和促进致癌作用。因为 lncRNA 的基因组表达具有多样性和特异性，所以，lncRNA 被认定可以作为新的肿瘤分子标志物和治疗靶点。本文结合国内外最新报道，对 lncRNA 在癌症中的研究进展作一综述。

【关键词】 肿瘤；长链非编码 RNA；生物标志物；综述
【中图分类号】 R73 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.087

Research progress of long non-coding RNA in cancer

CHI Chun-Tian, BAO Yong-Xia*, ZHOU Jian, GENG Ying, SU Dong-Ju
(Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Long non-coding RNA (lncRNA) plays important roles in the pathogenesis of cancer. Increasing evidence in genome-wide association studies have demonstrated the implication of lncRNA with different types of cancer. Aberrant expression and mutation of lncRNA is associated with tumorigenesis, metastasis, and prognosis of cancer. lncRNA exerts effects on either tumor promotion or tumor suppression. Because of the diversity and specificity in genome expression, lncRNA is identified as new molecular markers and therapeutic targets for cancer. In this paper, the progress of lncRNA in cancer is reviewed with the latest reports at home and abroad.

【Key words】 cancer; long non-coding RNA; biomarker; review
This work was supported by the Special Fund for Scientific and Technological Innovation Talents of Harbin (2016RQQYJ219).

Corresponding author: BAO Yong-Xia, E-mail: baoyongxia@126.com

癌症是一种复杂的疾病，与多种基因突变、表观遗传改变、染色体易位、缺失和扩增有关。除了蛋白质编码基因外，非编码 RNA，特别是长链非编码 RNA（long non-coding RNA，lncRNA），正迅速成为一类新的与多种细胞和生物学过程相关联的转录产物。到目前为止，人们已经发现了 8000 多个 lncRNA。lncRNA 与多种癌症相关，其异常表达和突变与肿瘤发生、转移和肿瘤分期密切相关。此外，lncRNA 是一类新的潜在生物标志物和治疗癌症的靶点。在这篇文章中，我们总结了在不同类型的癌症中 lncRNA 的功能及其在诊断和治疗中的潜在影响。

1 lncRNA 的生物学特性

lncRNA是一类非编码蛋白、转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA 分子[1]，其编码基因在基因组内广泛分布，位于编码信使 RNA（messenger RNA，mRNA）基因的内含子或外显子中，或编码 mRNA 基因之间。lncRNA 序列一般具有低保守性，但在启动子区域和二级结构上具有进化保守性[2]。当前发现的大多数 lncRNA 由 RNA 聚合酶Ⅱ（RNA polymerase Ⅱ，RNApol Ⅱ）转录产生[3]，尽管这类转录产物不具备蛋白质编码能力，但却具有与 mRNA 相类似的生物学特性。lncRNA 的作用方式具有多样性，大致有以下几种。（1）在编码蛋白基因的上游启动子去转录，从而干扰临近蛋白编码基因表达；（2）抑制 RNApol Ⅱ，或介导染色质重构和组蛋白修饰而影响基因表达；（3）与编码蛋白基因的转录本形成互补双链，进而干扰 mRNA 的剪切，产生不同的剪切形式；（4）与编码蛋白基因的转录本形成互

收稿日期：2017－10－06；修回日期：2017－12－26
基金项目：哈尔滨市科技创新人才研究专项资金（2016RQQYJ219）
通信作者：鲍永霞，E-mail：baoyongxia@126.com

补双链,在 Dicer 酶作用下产生内源性小干扰 RNA,调控基因表达的水平;(5)结合在特定蛋白质上调节相应蛋白质的活性;(6)作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体;(7)结合在特定蛋白质上从而改变该蛋白;(8)可作为小分子 RNA,如微小 RNA(microRNA, miRNA)、Piwi 蛋白相互作用的 RNA(Piwi interacting RNA,piRNA)和肺癌转移相关转录本1相关小 RNA(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1-associated small cytoplasmic RNA,mascRNA)的前体分子[2]。在许多恶性肿瘤(如肺癌、肝癌、前列腺癌)中,均存在大量的 lncRNA表达和功能异常[4],研究发现这些异常的 lncRNA 在癌症的发生、发展、转移、凋亡中起着重要作用[5]。在多种肿瘤细胞中,某些特定 lncRNA 的表达水平会发生改变,而这种变化有可能作为癌症诊断以及预后判断的标志物。lncRNA 在 DNA 损伤修复、细胞凋亡调控以及细胞周期过程等方面是较重要的分子之一,如果 lncRNA 在这些过程中发生失调,就会导致肿瘤细胞呈现永生性,抵抗细胞死亡。lncRNA 以内源性竞争性 RNA 的身份与微 RNA 相互作用,参与靶基因表达和调控,从而对癌症的转移与恶化进行调节。已有研究证实,癌症发生与信号通路的异常激活有紧密关系。故这些信号通路中 lncRNA 的作用直接关系到癌症的发生、发展,而对 lncRNA 的研究亦可为癌症检测、治疗及控制寻求新的突破[4]。因此,lncRNA 是一类新的潜在生物标志物和治疗癌症的靶点。

2 与癌症相关的 lncRNA 研究进展

2.1 肺癌

肺癌是癌症相关死亡的主要原因,发病率分别位于前列腺癌和乳腺癌之后,是男性和女性中第2常见的癌症,但死亡率均排在第1位。肺癌引起的死亡超过了前列腺癌、乳腺癌和直肠癌的总和[6]。临床上将肺癌分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 约占85%,其5年生存率不足20%[7],缺乏有效的早期诊断和治疗手段是两大主要原因。寻找灵敏度和特异度均具优势的肿瘤分子标志物,用于早期诊断肺癌,并预测疗效,已成为当前肺癌临床研究的一个热点。lncRNA 作为一种参与癌症生物学的遗传分子,在近年来的科学研究中崭露头角。参与肺癌发生的 lncRNA 主要代表为肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1,MALAT-1)。

MALAT-1 又名核富集常染色体转录产物2(nuclera-enriched autosomal transcript 2,NEAT2),属 lncRNA 家族重要成员。MALAT-1 编码基因定位于染色体11q13.1,转录本序列长约8 kb,属于基因间转录本。Weber 等[8]研究发现,NSCLC 患者外周血中 MALAT-1 的表达水平显著高于健康人群,其检测灵敏度及特异度分别为56%和96%。最近,国内学者运用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time PCR,qRT-PCR)技术对患有肺腺癌或肺鳞状细胞癌的31位患者组织学样本进行分析,结果表明与非转移情况相比,MALAT-1 的表达水平在转移的腺癌中显著增高[9]。但是,鳞状细胞癌的 MALAT-1表达水平没有明显差异。这些数据证明 MALAT-1 和转移的关系依赖于肺肿瘤组织学。大量研究发现,MALAT-1 是一种通过从转录和转录后水平调控运动相关基因表达并促进细胞运动的非编码 RNA,具有促进肺癌形成的能力。在肺癌细胞中,MALAT-1 不会改变剪接,而是积极调节基因表达,包括一组转移相关基因。MALAT1 的表达水平与患者生存相关联[10],因此 MALAT-1 非常有希望成为治疗肺癌的靶点。

2.2 前列腺癌

前列腺癌是美国男性最常见的癌症,是癌症相关死亡的第二大原因。美国癌症协会估计,2016年,在美国大约有181 000例新发前列腺癌患者,并且有26 000例前列腺癌患者死亡[6]。因此,迫切需要开发新的诊断生物标志物和有效的前列腺癌治疗方法。基因组 RNA 测序分析发现,在前列腺癌中,许多患者 lncRNA 上调或下调[11]。其中参与前列腺癌发生的 lncRNA 主要代表为前列腺癌抗原3(prostate cancer antigen 3,PCA3)。

PCA3 是目前在前列腺癌中最为著名的 lncRNA[12],被定位于染色体9q21及22。*PCA3* 基因特异性在正常前列腺以及良性前列腺增生细胞中表达量较少或不表达,而在前列腺癌细胞中呈高表达,在其他器官或肿瘤组织中无表达[13];其诊断前列腺癌的灵敏度、特异度和准确性更加显著,可作为诊断前列腺癌新的标志物[14]。*PCA3* 基因被表达为多聚腺苷酸化和接合的 RNA 分子,其主要功能为协调、多聚腺苷酸化 RNA 产物,在高分化、中分化、低分化癌后期出现高表达的趋势,故 *PCA3* 基因检测可作为早期前列腺癌的诊断手段以及判断预后的指标[15]。

2.3 乳腺癌

乳腺癌已成为女性的主要恶性肿瘤之一,其发

病率居女性肿瘤的首位,病死率居第2位,仅次于肺癌[16]。有研究显示,lncRNA在乳腺癌的发生发展过程中扮演着至关重要的角色,其中HOX转录反义RNA(HOX transcriptional antisense RNA, *HOTAIR*)基因与乳腺癌关系最密切[17,18]。

*HOTAIR*是lncRNA基因中第一个被发现具有反式作用的基因,定位于人类第12q13号染色体,长度是6232 bp[19]。*HOTAIR*在充当脚手架的同时将多梳复合抑制物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)和组蛋白去甲基化酶复合物[赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1(lysine-specific histone demethylase 1, LSD1)/RE1沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)/CoREST]结合到特定基因位点,使组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)和组蛋白H3第4位赖氨酸二甲基化(H3K4me2)在发育过程的分化途径中,以反式作用抑制许多转录沉默基因,从而增加癌症的发生发展、转移及侵袭[20]。相关研究发现,乳腺癌患者肿瘤组织和血浆lncRNA HOTAIR表达水平均上调,两者之间存在显著相关性,其诊断效能和特异度较高,可作为乳腺癌潜在的循环诊断标志物[21]。

2.4 肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肿瘤死亡的一个主要原因,自1980年以来,其发病率已经翻了3倍。虽然许多lncRNA参与肝癌的发生,但研究最多的是HCC高表达的lncRNA(lncRNA highly expressed in hepatocellular carcinoma, lncRNA-HEIH)。

lncRNA-HEIH是一种致癌的lncRNA,可加速肝癌的恶性进展。lncRNA-HEIH发挥其调控功能是通过与同源序列2的增强子(enhancer of zeste-homolog 2, EZH2)结合来招募PRC2,进而抑制下游靶基因的表达,发挥其调控功能[22]。已有研究报道,HCC患者术前血浆与组织lncRNA-HEIH表达水平显著相关,其血浆lncRNA-HEIH表达水平较健康对照组显著增高,并随着肿瘤分期的增加,其表达逐渐升高。高表达血浆lncRNA-HEIH与HCC的发病风险之间存在显著的剂量依赖关系。因此,血浆lncRNA-HEIH可作为HCC发病监测和早期诊断的检测指标[19]。

2.5 结肠与直肠癌

大肠癌是目前第3个最常见的恶性肿瘤之一[6]。参与大肠癌发生的lncRNA主要代表为结肠癌相关转录因子1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)。

CCAT1是2012年赵占学等[23]在结肠癌中发现的一种新型lncRNA,转录本长度为2628 nt,定位于人类染色体8q21,24(大量的结肠癌、前列腺癌遗传信息隐藏位点及著名的转录因子c-Myc附近)。作为CCAT1亚型,CCAT1-L全长5200 nt,在空间位置上与CCAT1重叠,包含2个外显子和1个poly-A尾端结构,主要存在于细胞核中,由位于c-Myc上游515 kb处的超级增强子转录而来,为结肠癌特异性表达的lncRNA[23]。相关研究已经证实,CCAT1参与了结肠癌淋巴结转移过程,更可用于临床上对结肠癌根治术术后患者有无隐匿性淋巴结转移进行检测,这将会进一步提高结肠癌分期的准确性及完善淋巴结转移患者的个体化治疗[24]。Zhao等[25]研究结果表明,lncRNA CCAT1在结肠癌组织和血清中表达上调。因此,血清CCAT1高表达可作为大肠癌筛选的循环标志物,其可作为临床上检测结直肠癌的一种诊断工具。

2.6 膀胱癌

膀胱癌是女性最常见的第10种恶性肿瘤,也是男性中最常见的第4种恶性肿瘤[6]。参与膀胱癌发生的lncRNA主要代表为尿路上皮癌胚抗原1(urothelial carcinoma associated 1, UCA1)。

UCA1是最近发现的一种lncRNA分子,首次在膀胱癌中发现并命名。*UCA1*基因定位于19p12,13,包含3个外显子和2个内含子,其互补脱氧核糖核酸(complementary deoxyribonucleic acid, cDNA)全长1442 bp,5′末端具有TATA盒(TATAAA),3′末端具有加尾信号(ATTAAA)和poly A尾。研究发现,UCA1能够通过调控信号通路或者作为竞争性内源RNA(ceRNA)影响肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移,以及对化疗药物的敏感性[26]。相关研究发现,UCA1的高表达与淋巴结转移、国际妇产科协会(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、较差的总体存活率等有关,可以作为多种肿瘤的预后标志物,还可作为新的药物作用靶标[27]。

2.7 白血病

白血病是由于造血干细胞的分化和增殖缺陷而导致的。参与白血病发生的lncRNA主要代表为lunar1(白血病诱导编码激活RNA-1)。

lunar1定位于染色体15q26.3,在急性T淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)中,由Notch 1调节致癌的lncRNA,可促进T-ALL细胞生长,增强胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF1)

信号的表达。lunar1 参与复杂的启动子和转录的调节作用。异常 Notch1 信号与人类白血病相关[28,29]，可作为白血病潜在循环诊断标志物。

2.8 其他癌症

大量的 lncRNA 与癌症的各种其他类型亦有明确相关性，然而，他们的具体功能和特异性尚不明确，需要进一步探究[30]。比如：与胰腺癌相关的 lncRNA主要代表 H19[31]；和卵巢癌相关的 lncRNA 主要代表浆细胞瘤变异易位 1[32,33]；和肾癌相关的 lncRNA 主要代表 GAS5[34]。

3 总结

lncRNA 将成为癌症的一种新兴的诊断和治疗手段。数量庞大的 lncRNA 正在被逐渐发现，他们在各种癌症中广泛表达，具有肿瘤特异性及表达多样性，而且在循环体液（血浆和尿液）中具有稳定性，这些都为癌症的诊断和治疗提供了新的基础。所以，寻找新的 lncRNA 作为肿瘤循环诊断标志物，将成为未来 lncRNA 的研究热点。

【参考文献】

[1] 薛世民，贾娟，沈华. 非小细胞肺癌组织中 lncRNA HOTAIR 的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志，2016，21(9)：780－784.
Xue SM, Jia J, Shen H. Expression of lncRNA HOTAIR in non-small cell lung cancer and its clinical significance[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 21(9): 780－784.

[2] 李芸，陈良安. 与肺癌相关的长链非编码 RNA 研究进展[J]. 中国临床医生杂志，2017，45(2)：25－29. DOI：10.3969/j.issn.2095-8552.2017.02.010.
Li Y, Chen LA. Advances in long-chain non-coding RNA associated with lung cancer[J]. Chin J Clin, 2017, 45(2): 25－29. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.02.010.

[3] Du Toit A. Non-coding RNA: RNA stability control by Pol Ⅱ[J]. Nat Rev Mol Cell Boil, 2013, 14(3): 128. DOI: 10.1038/nrm3521.

[4] 曹晶，刘鸣. 长链非编码 RNA 在喉癌中的研究进展[J]. 医学综述，2017，13(23)：2540-2543. DOI：10.3969/j.issn.1006-2084.2017.13.010.
Cao J, Liu M. Research progress of long chain non-coding RNA in laryngeal carcinoma [J]. Med Recapitul, 2017, 13(23): 2540－2543. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.13.010.

[5] 柳斌，刘晓琴，杨业，等. 小细胞肺癌组织中 lncRNA AK09398 的表达及与预后的关系研究[J]. 中国肺癌杂志，2016，11(19)：754－759. DOI：10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.06.
Liu B, Liu XQ, Yang Y, *et al*. Expression of lncRNA AK09398 in small cell lung cancer and its relationship with prognosis[J]. Chin J Lung Cancer, 2016, 11(19): 754－759. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.06.

[6] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long non-coding RNA and cancer: a new paradigm[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965－3981. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634.

[7] 马季，周光明，毛卫东. 长链非编码 RNA 与肺癌[J]. 生命科学仪器，2016，14(12)：3－10. DOI：10.11967/2016140601.
Ma J, Zhou GM, Mao WD. Long-chain non-coding RNA and lung cancer[J]. Life Sci Instrum, 2016, 14(12): 3－10. DOI: 10.11967/2016140601.

[8] Weber DG, Johnen G, Casjens S, *et al*. Evaluation of long non-coding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 518. DOI: 10.1186/1756-0500-6-518.

[9] Ji P, Diederichs S, Wang W, *et al*. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta 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.

[10] 宋铁峰，袁颖，王会琴，等. 长链非编码 RNA MALAT1 的研究进展[J]. 生物技术通报，2016，32(1)：20－28. DOI：10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2016.01.005.
Song TF, Yuan Y, Wang HQ, *et al*. Research progress of long-chain non-coding RNA MALAT1[J]. Biotechnol Bullet, 2016, 32(1): 20－28. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2016.01.005.

[11] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, *et al*. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lncRNA implicated in disease progression [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(8): 742－749. DOI: 10.1038/nbt.1914.

[12] 马悦. 前列腺癌精准诊断的新进展[J]. 中华男科学杂志，2016，22(11)：1030－1033. DOI：10.13263/j.cnki.nja.2016.11.014.
Ma Y. New progress in accurate diagnosis of prostate cancer[J]. National J Androl, 2016, 22(11): 1030－1033. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2016.11.014.

[13] 李业山，王兆鹏. 外周血前列腺癌基因 3 前列腺特异抗原 F/T 比值以及前列腺特异性抗原密度联合检测对前列腺癌的诊断作用[J]. 山西医药杂志，2016，18(45)：2099－2102. DOI：10.3969/j.issn.0253-9926.2016.18.001.
Li YS, Wang ZP. Diagnostic function of combined detection of PCA3, PSA, F/T ratio and PSAD in prostate cancer[J]. Shanxi Med J, 2016, 18(45): 2099－2102. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.18.001.

[14] Vlaeminck-Guillem V, Devonec M, Champetier D, *et al*. Urinary PCA3 to predict prostate cancer in a cohort of 1015 patients[J]. Prog Urol, 2015, 25(16): 1160-1168. DOI: 10.1016/j.purol.2015.08.005.

[15] 彭文忠，郑定容. 外周血前列腺癌基因 3 基因联合甲基化谷胱苷肽 S－转移酶 P1 基因在前列腺癌诊断中的意义[J]. 黑龙江医学，2016，4(40)：326－327. DOI：10.3969/j.issn.1004-5775.2016.04.018.
Peng WZ, Zheng DR. Significance of gene 3 gene and methylated glutathione S-transferase p1 gene in the diagnosis of prostate cancer in peripheral blood[J]. Heilongjiang Med J, 2016, 4(40): 326－327. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2016.04.018.

[16] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7－30. DOI: 10.3322/caac.21332.

[17] Hansji H, Leung EY, Baguley BC, *et al*. Keeping abreast with long non-coding RNAs in mammary gland development and breast cancer[J]. Front Genet, 2014, 5: 379. DOI: 10.3389/fgene.2014.00379.

[18] Reiche K, Kasack K, Schreiber S, *et al*. Long non-coding RNAs differentially expressed between normal *versus* primary breast tumor tissues disclose converse changes to breast cancer-related protein-coding genes[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106076. DOI: 10.1371/journal.pone.0106076.

[19] 周高英，潘育翔，张慧杰，等. 长链非编码RNAs在肿瘤外周血中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(21): 3541-3544. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.21.004.
Zhou GY, Pan YX, Zhang HJ, *et al*. Research progress of long chain non-coding RNAs in peripheral blood of tumor[J]. J Mod Oncol, 2017, 25(21): 3541-3544. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.21.004.

[20] 邓玉洁. 长链非编码RNAHOTAIR在乳腺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 5(10): 484-487. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2017.05.27.
Deng YJ. Research advances in the role of long-chain non-coding RNAHOTAIR in breast cancer[J]. Chin J New Clin Med, 2017, 5(10): 484-487. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2017.05.27.

[21] Zhang KJ, Zhang Y, Luo ZL, *et al*. Long non-codging RNA HOTAIR in plasma as a potential biomarker for breast cancer diagnosis[J]. J South Med Univ, 2016, 36(4): 488-492.

[22] 胡建兰，黎利娟，易小猛，等. HBx上调lncRNA-HEIH对肝癌细胞增殖的影响[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2017, 2(6): 139-143. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.02.015.
Hu JL, Li LJ, Yi XM, *et al*. Effect of hbx up-regulation of lncRNA-HEIH on proliferation of hepatocellular carcinoma cells[J]. Chin J Hepatic Surg (Electr Ed), 2017, 2(6): 139-143. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2017.02.015.

[23] 赵占学，李帅. 长链非编码RNA CCAT1与肿瘤关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 19(25): 3201-3204. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.19.045.
Zhao ZX, Li S. Research advances in the relationship between long chain non-coding RNA CCAT1 and tumor[J]. J Mod Oncol, 2014, 19(25): 3201-3204. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.19.045.

[24] Alaiyan B, Ilyayev N, Stojadinovic A, *et al*. Differential expression of colon cancer associated transcript 1 (CCAT1) along the colonic adenoma — carcinoma sequence[J]. 2013, 13: 196 DOI: 10.1186/1471-2407-13-196.

[25] Zhao W, Song M, Zhang J, *et al*. Combined identification of long non-coding RNACCAT1 and HOTAIR in serum as an effective screening for colorectal carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11): 14131-14140.

[26] 张建华，管馨馨，雷小勇. 长链非编码RNA尿路上皮癌胚抗原1调节肿瘤耐药机制的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(17): 1713-1716. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.17.029.
Zhang JH, Guan XX, Lei XY. Research progress of long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 regulating the mechanism of tumor drug resistance[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2017, 33(17): 1713-1716. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.17.029.

[27] Zhao W, Sun C, Cui Z. A long non-coding RNA UCA1 promotes proliferation and predicts poor prognosis inglioma[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(6): 735-741. DOI: 10.1007/s12094-016-1597-7.

[28] Trimarchi T, Bilal E, Ntziachristos P, *et al*. Genome-wide mapping and characterization of notch-regulated long non-coding RNAs in acute leukemia[J]. Cell, 2014, 158(3): 593-606. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.049.

[29] Peng W, Feng J. Long non-coding RNA LUNAR1 associates with cell proliferation and predicts a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77: 65-71. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.001.

[30] Bhan A, Mandal SS. Long non-coding RNAs: emerging stars in gene regulation, epigenetics and human disease[J]. Chem Med Chem, 2014, 9(9): 1932-1956. DOI: 10.1002/cmdc.201300534.

[31] Kladi-Skandali A, Michaelidou K, Scorilas A, *et al*. Long non-coding RNAs in digestive system malignancies: a novel class of cancer biomarkers and therapeutic targets? [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 319861. DOI: 10.1155/2015/319861.

[32] Zhong Y, Gao D, He S, *et al*. Dysregulated expression of long non-coding RNAs in ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(9): 1564-1570. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000828.

[33] Meryet-Figuiere M, Lambert B, Gauduchon P, *et al*. An overview of long non-coding RNAs in ovarian cancers[J]. Oncotarget, 2016, 7(28): 44719-44734. DOI: 10.18632/oncotarget.8089.

[34] Seles M, Hutterer GC, Kiesslich T, *et al*. Current insights into long non-coding RNAs in renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 573. DOI: 10.3390/ijms17040573.

（编辑：吕青远）