

LncRNA 在肿瘤侵袭转移中的研究进展与临床展望

杜鸣宇^{1,2}, 尹 丽², 何 侠^{1,2}

(1. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221000; 2. 江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: 肿瘤转移是影响肿瘤患者预后的重要因素, 但其作用机制复杂, 涉及多个生物学过程。长链非编码 RNA (LncRNA) 作为人类基因组重要的调控分子, 可以通过多种作用机制在肿瘤的转移过程中发挥重要的调控功能。并且 LncRNA 的异常表达与肿瘤患者临床因素密切相关, 有望成为新型肿瘤标志物在临床治疗中发挥重要的作用。文章主要综述 LncRNA 在肿瘤转移中的分子作用机制及相关临床应用。

关键词: 肿瘤转移; 长链非编码 RNA; 肿瘤标志物

中图分类号: R73-3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)01-0054-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.01.B011

Research Progress and Clinical Prospect of LncRNA in Tumor Invasion and Metastasis

DU Ming-yu¹, YIN Li², HE Xia²

(1. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 2. Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: Metastasis seriously impacts the prognosis of patients with cancer; its mechanism is complex and involves multiple biological processes. Long non-coding RNA (LncRNA), as one of important regulatory molecules in human genome, plays an important role in tumor metastasis through a variety of mechanisms. The abnormal expression of LncRNA is closely related to the clinical factors of the tumor patients, indicating that it might be a new target for cancer therapy. This article reviews the molecular mechanism of LncRNA in tumor metastasis and its potential clinical application.

Subject words: neoplasm metastasis; long non-coding RNA; tumor markers

肿瘤转移是一个复杂、多步骤, 涉及多基因调节异常改变的生物学过程^[1], 目前各种机制研究方兴未艾。研究肿瘤的转移机制对治愈肿瘤, 提高患者的生存率至关重要。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一组长度大于 200 个核苷酸、缺少完整的开放阅读框的 RNA, 由于缺乏明显的开放阅读框, 故 LncRNA 不具有蛋白质编码功能, 但能以 RNA 形式在表观遗传学、转录及转录后等多种层面调控基因的表达^[2]。近来很多研究证实 LncRNA 在肿瘤的转移机制中具有重要调控作用, 许多 LncRNA 的异常表达与肿瘤转移或复发直接相关^[3-6]。尽管

已经对 LncRNA 的研究取得一定的进展, 但由于 LncRNA 作用机制复杂, 所以目前对 LncRNA 的研究尚处于起步阶段。为了进一步探讨 LncRNA 在肿瘤转移中的分子作用机制及临床应用展望, 现综述如下。

1 LncRNA 概述

LncRNA 是一组长度大于 200 个核苷酸、缺少完整的开放阅读框的 RNA, 与 mRNA 类似, 大多数 lncRNAs 由 RNA 聚合酶 II 转录生成, 经由剪接加工和首尾修饰而成熟, 主要位于细胞核, 少量存在于细胞质中^[2]。随着基因微阵列技术及高通量测序技术的不断应用和发展, 越来越多的 LncRNA 已经被发

基金项目: 江苏省科技厅临床医学重点专项 (BL2014091)

通讯作者: 何 侠, 教授, 主任医师, 博士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexia206@sina.com

收稿日期: 2016-07-04

现。LncRNA 类型多样,根据其与其邻近蛋白编码基因的关系,可将其分为 5 种类型^[7]:①正义型 LncRNA:LncRNA 与同一链上另一转录物的一个或多个外显子相重叠;②反义型 LncRNA:LncRNA 与反义链上的转录物外显子重叠;③双向型 LncRNA:LncRNA 的表达起始位点与互补链上编码转录物的表达起始点十分靠近(<1000bp);④内含子型 LncRNA:完全来源于另一转录物的一个内含子;⑤基因间型 LncRNA:LncRNA 位于 2 个基因间的间隔中。LncRNA 一直以来都被认为是基因转录过程中的“噪音”而未引起人们的重视。然而随着研究的不断深入,研究人员发现 LncRNA 虽然不具有编码蛋白质的功能,但是在生物体内却扮演着十分重要的角色,发挥着强大而广泛的生物学功能。而在肿瘤侵袭转移的过程中,LncRNA 主要通过以下几个方面发挥重要的调控功能。

2 LncRNA 在肿瘤转移中的作用机制

2.1 表观修饰调节

LncRNA 可以通过沉默抑癌基因从而调控肿瘤的转移。LncRNAHox 转录反义 RNA (Hox transcript antisense intergenic RNA,HOTAIR)通过募集多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2,PRC2)到特定的基因位点,导致组蛋白 3 赖氨酸 27 位点(H3K27)三甲基化,沉默多种抑癌基因,在乳腺癌中发挥促癌转移的作用^[3]。

LncRNA 可以使肿瘤细胞对抗衰老信号,获得无限更新能力,形成新脏器的转移^[4,8]。INK4 位点反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus,ANRIL)具有抑制 CDKN2A 编码抑癌蛋白质的作用^[4,9]。ANRIL 可以招募 PRC2 通过 H3K27 三甲基化催化 CDKN2A 位点的甲基化。进一步的研究发现,ANRIL 随后能作为纽带招募 PRC1 的亚单位 CBX7 控制 CDKN2A 的表达^[4]。据文献报道 CBX7 具有抑制 CDKN2A 表达,对抗细胞衰老,使细胞拥有无限自我更新的能力^[10,11]。所以 LncRNA ANRIL 通过甲基化 CDKN2A,招募 CBX7 从而使细胞具有无限自我更新的能力,最终导致肿瘤细胞转移^[4]。此外抑癌基因 *BRG1* 参与形成衰老相关异染色质位点(senescence-associated heterochromatin

foci,SAHF),过表达 *BRG1* 可以促进细胞的衰老^[12]。LncRNA 尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial carcinoma associated 1,UCA1)可以通过结合到 *BRG1* 的启动区域,阻止 *BRG1* 激活细胞周期抑制剂—p21,并且抑制 *BRG1* 的染色体重构活性从而发挥促进细胞增殖和转移的作用^[13]。

上皮—间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition,EMT)的过程主要包括上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白表达下调,间质细胞相关标志物波形蛋白、N-钙黏蛋白等表达上调,与肿瘤的侵袭、转移有密切的关系^[14]。研究发现 LncRNA 在 Wnt 通路诱导 EMT 过程中发挥重要作用^[15]。H19 通过募集 PRC2 核心部分 zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2,EZH2),甲基化修饰 WNT 信号通路的抑制剂—NKD1 的上游启动子,从而发挥抑制 NKD1 表达的作用,进而能够激活 WNT 通路,使 β -catenin 入核,促进转录 Snail,最终引起 EMT,促进肿瘤的转移^[15]。成神经相关转录本 (neuroblastoma associated transcript 1,NBAT1),在成神经细胞瘤中被证实是一种抑癌 LncRNA,沉默 NBAT1 造成肿瘤细胞侵袭力增加^[16]。HU 等^[17]在乳腺癌中发现 NBAT1 能对抗 EZH2 引起的 WNT 信号通路抑制剂—DKK1 启动子的三甲基化,从而抑制 WNT 信号通路,进而抑制乳腺癌的 EMT 进程,导致乳腺癌发生转移。

LncRNA 既可通过募集染色体修饰复合物 PRC2 等结合到靶基因的上游启动子,通过染色体的修饰作用抑制抑癌基因的表达,也可直接与靶基因的启动子区域结合,阻碍靶基因引起的染色体的重构,或者是通过诱导 EMT 的发生而促进肿瘤转移。

2.2 转录及转录后水平调控

基因转录生成 mRNA 和 mRNA 转录后修饰是基因表达的关键过程,LncRNA 可以通过与转录因子或剪接因子等结合从而参与转录和转录后水平的调控。

肺腺癌转移相关转录本 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1,MALAT-1)调控转录因子 E2F1 的表达与多梳蛋白 2 (polycomb 2 protein,Pc2)的甲基化状态有关^[18]。Pc2 又称为 CBX4,是 PRC1 的一个组件,甲基化的 Pc2 可与 LncRNA 氨基乙磺酸上调基因 1(taurine up-regulated gene 1,

TUG1)结合定位于亚核结构多梳体(polycomb body, PcG body),能够抑制 E2F1 的转录,但是去甲基化的 Pc2 与 MATA1 结合,使复合物重新定位于亚核结构染色质间颗粒(interchromatin granule, ICG),并且能够与多种基因激活相关蛋白发生相互作用,使 E2F1 转录表达增加,进而能够导致一系列 E2F1 控制的生长调控基因激活,促进肿瘤转移^[18]。LncRNA ZEB2 的反义 RNA(Zeb2 antisense RNA 1, ZEB2-AS1)通过 mRNA 前体剪切作用调控 E-钙黏蛋白的生成。ZEB2 表达产物是 E-钙黏蛋白的抑制因子,在 ZEB2 基因 5'UTR 区域的一个内含子中含有一个 ZEB2 基因表达所必需的内部核糖体进入位点(Internal ribosomal entry site, IRES),这个位点可以被剪接,进而阻止 ZEB2 翻译生成蛋白质。ZEB2-AS1 可以阻碍剪接体与 ZEB2 的 5'端剪接位点结合,从而保留了 ZEB2 的 IRES,使 ZEB2 基因得以表达,最终抑制 E-钙黏蛋白的生成^[4,19,20]。另一种 LncRNA MALAT-1 可以与 mRNA 前体剪切关键因子—丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 (serine/arginine-rich splicing factor, SRSF)特异性地结合,通过改变丝氨酸/精氨酸富集蛋白 (serine/arginine-rich protein, SR)的分布和磷酸化与去磷酸化状态,在转录后水平发挥重要调控作用^[18,21]。近来研究在结肠癌中发现 MALAT-1 可竞争性与 SFPQ/PTBP2 复合物上的剪接因子 SFPQ 结合,从而释放 PTBP2^[22]。PTBP2 在肿瘤中具有促进细胞增殖和转移的作用,所以 Ji 等^[22]认为 MALAT-1 通过与剪接因子作用,释放 PTBP2 从而促进结肠癌的远处转移。

2.3 翻译及翻译后水平的调控

蛋白质是生物学功能的主要承担者, LncRNA 通过参与蛋白质的翻译,作用于靶蛋白对肿瘤细胞的结构和功能发挥调控作用。

Gumireddy 等^[23]研究发现在乳腺癌中高表达的翻译调控 lncRNA (translational regulator lncRNA, treRNA) 与乳腺癌的淋巴转移密切相关,且沉默 treRNA 能降低细胞的侵袭和转移作用。研究还发现 treRNA 作用于 E-钙黏蛋白,降低其翻译效率,从而促进 EMT 进程,加速肿瘤转移。进一步的研究提示 treRNA 能促进与 RNA 结合蛋白, PUF60 和 SF3B3 等形成 treRNA/核糖核蛋白复合物,并作用于真核生物翻译起始因子 eIF4G-1,从而降低 E-钙黏蛋白

mRNA 的翻译效率。

最近的研究发现, lncRNA 也可以通过直接与细胞结构蛋白相结合,改变细胞的三维结构,从而使细胞的运动能力发生改变,最终导致肿瘤转移。Huang^[24]等在肝细胞肝癌中发现乙型肝炎病毒 X 蛋白介导表达一种 HBx-related LncRNADreh, 能与中间丝波形蛋白结合并抑制其表达,从而维持细胞的正常骨架结构,抑制肿瘤转移。LncRNA 微丝相关蛋白 1 反义 RNA1 (actin filament associated protein 1 antisense RNA1, AFAP1-AS1) 在鼻咽癌中表达增多与远处转移相关,实验证明下调 AFAP1-AS1 能显著抑制鼻咽癌的侵袭和转移的能力^[25]。BO 等^[25]通过进一步的研究发现, LncRNA AFAP1-AS1 作用于 AFAP1 蛋白,破坏微丝蛋白的完整性,从而调控细胞的粘附和运动能力促进肿瘤的转移和扩散。LncRNA 介导的这些细胞骨架的改变导致细胞结构不稳定或者是运动、粘附能力的改变,造成邻近细胞脱落到远处,导致肿瘤细胞的迁移^[24,25]。研究发现肝内存在一种肝内微血管侵袭 (microvascular invasion in hepatocellular carcinoma, MVIH) 相关 LncRNA, 与肝内转移密切相关^[26]。Yuan 等^[26]进一步的研究还发现 MVIH 可能是通过抑制磷酸甘油酶 I 的分泌途径,激活肝内血管生成,最终导致癌细胞的转移。

2.4 LncRNA 与 miRNA 的相互调控作用

短链非编码微 RNA (micro noncoding RNA, miRNA) 调控网络在肿瘤的增殖和侵袭转移中发挥重要的作用^[27]。LncRNA 和 miRNA 可以通过结合相同的 miRNA 应答元件 (microRNA response elements, MREs) 进行相互调控,并影响各自功能的发挥^[28]。LncRNA 可以通过竞争结合具有相同 MRE 的 miRNA,影响 miRNA 的表达水平,从而能够间接调控某些基因的表达。有研究发现 MALAT-1 通过 MRE 竞争性地结合 miRNA-200c,作为一种内源性的“海绵”,下调 miRNA-200c 的表达。miR-200 家族成员可靶向 E-钙黏蛋白的转录因子 ZEB1/ZEB2 mRNA,抑制 E-钙黏蛋白的表达,从而抑制 EMT 进程。所以在肾透明细胞癌中 LncRNA MALAT1 可以作为 ZEB2 的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA),抑制 miRNA-200c 表达,进而提高其靶基因 ZEB2 的表达,促进肿瘤的转移^[29]。在肝癌中上调的 LncRNA UCA1 可以抑制 miRNA-216b

的活性,进一步调控其靶基因成纤维细胞生长因子受体1(Fibroblast growth factor receptor 1,FGFR-1)的表达。在信号转导过程中FGFR-1可以通过与FGF结合,诱导FGFR蛋白激酶磷酸化FGFR底物2(FGFR substrate 2,FRS2),磷酸化的FRS2构成SOS、GRB2和GAB1等蛋白锚定点,聚集信号蛋白形成信号复合体,从而激活Ras-RAF-MEK-ERK信号通路^[30,31]。所以UCA1可作为FGFR1的ceRNA,竞争性结合miR-216b,解除miR-216b对FGFR1的抑制作用,促进FGFR1的表达,从而激活FGFR1/ERK信号通路,促进肝癌细胞的转移与侵袭^[30]。miRNA也能通过MRE靶向LncRNA调控肿瘤发生发展。Wang等^[32]在膀胱癌发现LncRNA UCA1表达与has-miRNA-1表达负相关。has-miR-1与LncRNA UCA1存在的MRE特异性结合,突变该位点能抑制has-miR-1调控UCA1的作用^[32]。在肾癌中HOTAIR高表达促进细胞转移,miRNA-141通过MRE靶向HOTAIR,抑制肿瘤细胞的扩增和转移作用^[33]。

3 以LncRNA为基础的临床展望

3.1 LncRNA与临床诊断

现在研究已经发现lncRNA与肿瘤的发生、发展关系密切,并且在肿瘤患者病灶和癌前病变组织中有明显的异常表达,可以作为诊断肿瘤,判断患者预后,预示病情进展生物标志物。

对于恶性肿瘤来说,早发现、早诊断、早治疗可以大大提高肿瘤患者的生存率。LncRNA前列腺癌抗原3(prostate cancer antigen 3,PCA3)在前列腺组织中的表达具有高度特异性,并且在前列腺癌中显著高表达,其特异性和敏感性均优于传统的血浆前列腺癌特异性标志物PSA,可以作为前列腺癌的特异诊断标志物^[34]。

LncRNA也可以作为患者判断预后,预示病情进展的重要指标。Zhou等^[35]研究发现在肝细胞肝癌中癌组织与癌旁组织相比,LncRNA BANCER表达明显增高。研究还显示高表达的BANCER与TMN分期和患者生存周期密切相关,提示LncRNA BANCER可以作为肝细胞癌诊断标志物。LncRNA FEZF1-AS1(FEZ family zinc finger 1 antisense RNA 1)是最近刚被证实的LncRNA,与结肠癌患者的不良预后

存在密切关系。研究者对153例患者进行临床分析,发现FEZF1-AS1与TMN分期密切相关,而与性别、年龄等临床因素无关,并且患者的预后不良伴随着FEZF1-AS1高表达。进一步的研究发现FEZF1-AS1能调控FEZF1的表达并呈正相关。FEZF1-AS1可能通过与FEZF1形成FEZF1-AS1/FEZF1基因,导致患者预后不良,并有望成为结肠癌预后不良的一个独立的预测因子^[36]。LncRNA UCA1不仅可以在卵巢癌中作为预后标志物^[37],也能在肝癌中发挥判断患者病情,提示病情进展的作用,并且高表达的UCA1往往预示肝癌移植患者术后复发的风险,尤其是那些超过米兰标准的肝移植患者^[38]。

3.2 LncRNA表达谱的建立

肿瘤LncRNA表达谱的建立不仅可以帮助研究者寻找治疗的新靶点,而且还可以帮助医生对不同个体进行简洁快速的临床病情预测,指导临床治疗方案制定。近来有研究人员通过对4例原发性鼻咽癌患者和3例远处转移鼻咽癌患者的标本使用微阵列和电脑分析等方法,找出表达具有统计学差异的LncRNA及其靶基因。研究者们发现超过30 000个LncRNA表达异常,其中3778个LncRNA表达上调,4310表达下调,并且在组织水平验证了多个LncRNA的表达^[39]。但由于目前研究样本的局限性和个体表达的差异,研究人员需要扩大样本量,改进基因分析方法才能建立全面客观的肿瘤特异LncRNA表达图谱。

4 小结

LncRNA能通过多种途径在肿瘤转移的过程中发挥重要调控作用,并且可以在肿瘤治疗中作为诊断疾病,判断病情的生物标志物。但是由于技术的限制和LncRNA本身的特殊性,LncRNA调控肿瘤转移网络还是冰山一角;其次,缺少具有组织特异性的lncRNA。很多lncRNA在多种肿瘤中都有异常表达,缺乏组织特异性,不能作为某种肿瘤特异的诊断标志物。尽管LncRNA在肿瘤转移中的作用机制和临床应用尚待研究,但是现有的研究结果已经表明LncRNA在肿瘤转移过程中的发挥重要调节作用,并有希望成为肿瘤治疗新靶点。

参考文献:

- [1] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3 (6): 453–458.
- [2] Caley DP, Pink RC, Trujillano D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development [J]. *Sci World J*, 2010, 10: 90–102.
- [3] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071–1076.
- [4] Crea F, Clermont PL, Parolia A, et al. The non-coding transcriptome as a dynamic regulator of cancer metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33(1): 1–16.
- [5] Tang L, Zhang W, Su B, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is associated with motility, invasion, and metastatic potential of metastatic melanoma [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 251098.
- [6] Fatima R, Akhade VS, Pal D, et al. Long noncoding RNAs in development and cancer: potential biomarkers and therapeutic targets [J]. *Mol Cell Ther*, 2015, 3: 5.
- [7] Hauptman N, Glavač D. Long non-coding RNA in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(3): 4655–4669.
- [8] Darini CY, Pisani DF, Hofman P, et al. Self-renewal gene tracking to identify tumour-initiating cells associated with metastatic potential [J]. *Oncogene*, 2012, 31(19): 2438–2449.
- [9] Aguilo F, Zhou MM, Walsh MJ. Long noncoding RNA, polycomb, and the ghosts haunting INK4b-ARF-INK4a expression [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5365–5369.
- [10] Bracken AP, Kleine-Kohlbrecher D, Dietrich N, et al. The polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(5): 525–530.
- [11] O'Loughlin A, Muñoz-Cabello AM, Gaspar-Maia A, et al. MicroRNA regulation of Cbx7 mediates a switch of polycomb orthologs during ESC differentiation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(1): 33–46.
- [12] Tu Z, Zhuang X, Yao YG, et al. BRG1 is required for formation of senescence-associated heterochromatin foci induced by oncogenic RAS or BRCA1 loss [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9): 1819–1829.
- [13] Wang X, Gong Y, Jin B, et al. Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 induces cell replication by inhibiting BRG1 in 5637 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32 (3): 1281–1290.
- [14] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression [J]. *J Mammary Gland BiolNeoplasia*, 2010, 15(2): 117–134.
- [15] Luo M, Li Z, Wang W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213–221.
- [16] Pandey GK, Mitra S, Subhash S, et al. The risk-associated long noncoding RNA NBAT-1 controls neuroblastoma progression by regulating cell proliferation and neuronal differentiation [J]. *Cancer cell*, 2014, 26(5): 722–737.
- [17] Hu P, Chu J, Wu Y, et al. NBAT1 suppresses breast cancer metastasis by regulating DKK1 via PRC2 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 32410–32425.
- [18] Yoshimoto R, Mayeda A, Yoshida M, et al. MALAT1 long non-coding RNA in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 192–199.
- [19] Beltran M, Puig I, Peña C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(06): 756–769.
- [20] Huarte M, Rinn JL. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R2): R152–R161.
- [21] Long JC, Caceres JF. The SR protein family of splicing factors: master regulators of gene expression [J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 15–27.
- [22] Ji Q, Zhang L, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 736–748.
- [23] Gumireddy K, Li A, Yan J, et al. Identification of a long non-coding RNA-associated RNP complex regulating metastasis at the translational step [J]. *EMBO J*, 2013, 32 (20): 2672–2684.
- [24] Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (5): 1882–1892.
- [25] Bo H, Gong Z, Zhang W, et al. Upregulated long non-coding RNA AFAP1-AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20404–20418.
- [26] Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular

- carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence free survival after hepatectomy[J].Hepatology,2012,56(6):2231-2241.
- [27] Huang T,YIN L,Wu J,et al.Research on radiation sensitization effect of microRNA and clinical perspectives in nasopharyngeal carcinoma[J].Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,2015,29(17):1574-1576.[黄腾,尹丽,吴婧,等. microRNA 在鼻咽癌放射增敏机制中的研究进展及临床展望 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(17):1574-1576.]
- [28] Tay Y,Rinn J,Pandolfi PP.The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J].Nature,2014,505(7483):344-352.
- [29] Xiao H,Tang K,Liu P,et al.LncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate ZEB2 expression by sponging miR-200s in clear cell kidney carcinoma[J].Oncotarget,2015,6(35):38005-38015.
- [30] Wang F,Ying HQ,He BS,et al.Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of hepatocellular carcinoma through inhibition of miR-216b and activation of FGFR1/ERK signaling pathway [J].Oncotarget,2015,6(10):7899-7917.
- [31] Ahmad I,Iwata T,Leung HY.Mechanisms of FGFR mediated carcinogenesis [J].BiochimBiophys Acta,2012,1823(4):850-860.
- [32] Wang T,Yuan J,Feng N,et al.Hsa-miR-1 downregulates long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 in bladder cancer[J].TumourBiol,2014,35(10):10075-10084.
- [33] Chiyomaru T,Fukuhara S,Saini S,et al.Long non-coding RNA HOTAIR is targeted and regulated by miR-141 in human cancer cells[J]. J Biol Chem,2014,289(18):12550-12565.
- [34] Lee GL,Dobi A,Srivastava S.Prostate cancer;diagnostic performance of the PCA3 urine test [J].Nat Rev Urol,2011,8(3):123-124.
- [35] Zhou T,Gao Y.Increased expression of LncRNA BANCR and its prognostic significance in human hepatocellular carcinoma[J].World J Surg Oncol,2016,14(1):8.
- [36] Chen N,Guo D,Xu Q,et al. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 facilitates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma[J].Oncotarget,2016,10(7):11271-11283.
- [37] Zhang L,Cao X,Zhang L,et al.UCA1 overexpression predicts clinical outcome of patients with ovarian cancer receiving adjuvant chemotherapy [J].Cancer Chemother Pharmacol,2016,77(3):629-634.
- [38] Li F,Hu CP.Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1(UCA1);insight into its role in human diseases [J].Crit Rev Eukaryot Gene Expr,2015,25(3):191-197.
- [39] Zhang W,Wang L,Zheng F,et al.Long noncoding RNA expression signatures of metastatic nasopharyngeal carcinoma and their prognostic value [J].Biomed Res Int,2015,2015:618924.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《肿瘤学杂志》编辑部