



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):443-447.

· 文献综述 ·

## 长链非编码 RNA 在胰腺癌中的研究进展

汤首俊<sup>1,2</sup> 综述 朱世凯<sup>2</sup> 审校

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 电子科技大学附属医院 / 四川省人民医院 器官移植中心, 四川 成都 610000)

### 摘要

长链非编码 RNA (lncRNAs) 是一类转录本长度超过 200 nt、不具备蛋白编码功能的 RNA 分子。lncRNAs 能够在表观遗传、基因转录水平以及转录后水平等不同层面发挥作用。此外, 新近发现的微小 RNA、环状 RNA 等可与 lncRNAs 交互作用, 参与恶性肿瘤的发生与发展过程。近年来, 研究发现大量的 lncRNAs 异常表达于胰腺癌组织和细胞中, 在胰腺癌的发生发展中也起着重要作用。因此, 笔者就多种异常表达的 lncRNAs 在胰腺癌中的作用及机制进行综述。

### 关键词

胰腺肿瘤; 长链非编码 RNAs; 综述文献  
中图分类号: R735.9

## Long non-coding RNAs in pancreatic cancer: recent advances

TANG Shoujun<sup>1,2</sup>, ZHU Shikai<sup>2</sup>

(1. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Organ Transplant Center, Affiliated Hospital, University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China)

### Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA molecules with transcript length more than 200 nt and lack of protein coding capacity, which exert their actions by many layers at the epigenetic, transcription and post-transcription level. In addition, some newly discovered miRNA and circRNA are proven to interact with lncRNAs and thereby participate in the occurrence and development of cancer. In recent years, a large number of lncRNAs have been found exhibiting aberrant expression in pancreatic cancer tissue and cells, and playing a critical role in the occurrence and development of pancreatic cancer. Therefore, the authors address the issues concerning the effects and mechanisms of some lncRNAs that are aberrantly expressed in pancreatic cancer.

### Key words

Pancreatic Neoplasms; Long Non-Coding RNAs; Review  
CLC number: R735.9

胰腺癌是一种高度侵袭性的消化系统恶性肿瘤, 预后极差。手术切除被认为是目前治疗胰腺癌的唯一有效方法, 但术后5年生存率仍不到5%<sup>[1]</sup>。尽管多年来对胰腺癌诊疗的研究付出了很多努

力, 但是临床预后并没有较为明显的改善。近年来, 新发现的一类长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 能够在表观遗传水平、转录及转录后水平等不同层面上调控下游与细胞生长发育等密切相关基因的表达, 可能在胰腺癌发生发展中起着重要的作用。

lncRNAs 是一类转录本长度超过 200 nt、不具备蛋白编码功能的非编码 RNA 分子。近年来, 越来越多的证据表明多种 lncRNAs 在胰腺癌中存在异常表达, 参与肿瘤细胞的生长、增殖、凋亡及侵

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81402029)。

收稿日期: 2015-11-05; 修订日期: 2016-02-14。

作者简介: 汤首俊, 川北医学院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 朱世凯, Email: zhushikai37@163.com

袭转移等过程。本文将综述近年来在胰腺癌中已明确异常表达的lncRNAs及其作用机制的研究,为lncRNAs在胰腺癌的早期诊断、生物靶向治疗以及改善患者预后等方面的深入研究提供参考。

## 1 lncRNAs的结构及在胰腺癌中的作用

lncRNAs大多数由RNA聚合酶II催化转录,在结构中具5'端帽结构和3'端Poly(A)尾,在机体的不同组织和细胞中均有不同程度的表达,具有组织特异性及时空特异性,参与一系列与细胞生长发育等密切相关基因的表达调控,影响多种疾病的病程以及发生发展过程<sup>[2]</sup>。目前已发现数十种lncRNAs在胰腺癌中异常表达,并且均与胰腺癌的发生发展以及患者预后等密切相关。

### 1.1 胰腺癌细胞的生长

研究发现多种lncRNAs在胰腺癌早期可通过影响肿瘤细胞的周期或增殖、生长等进程,进而参与胰腺癌的发生发展过程。

HOTAIR(HOX transcript antisense intergenic RNA)是第一个被发现与胰腺癌有关的lncRNA。Kim等<sup>[3]</sup>发现HOTAIR能特异性抑制与胰腺癌细胞周期密切相关的干扰素有关基因表达,直接增强胰腺癌细胞的增殖能力;还可通过与抑癌基因GDF15的特异性结合,抑制GDF15基因的表达,从而促进胰腺癌细胞增殖。

MALAT1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1)也是一个与胰腺癌细胞生长密切相关的lncRNA,可使富含精氨酸、丝氨酸的剪接因子磷酸化,从而影响其在细胞内的分布;并使特定组织及细胞内的mRNA前体选择性剪接,参与基因转录后水平的调控;还可与多聚嘧啶序列结合蛋白相关剪接因子作用,诱导原癌基因GAGE6的表达,从而增加胰腺癌发病可能。此外,研究发现MALAT1还可竞争结合miR-217来改变KRAS蛋白质水平,从而促进胰腺癌细胞增殖<sup>[4]</sup>。

GAS5(growth arrest-specific 5)作为细胞周期调节因子,在胰腺癌组织中的表达明显降低,而过表达的GAS5可明显抑制胰腺癌细胞的增殖。Lu等<sup>[5]</sup>研究证实GAS5可能通过调节周期蛋白依赖激酶6(cyclin dependent kinase 6, CDK6)表达诱导G<sub>1</sub>/S期转换的发生。此外,GAS5可抑制mTOR信号途径的活化,可能抑制肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>。

AFAP1-AS1(actin filament-associated protein1-antisense RNA1)定位于染色体4p16.1,长度为6 810 nt的低甲基化的lncRNA,其在胰腺癌中明显高表达,而其表达缺失可导致细胞增殖及分化的减少<sup>[7]</sup>。Peng等<sup>[8]</sup>发现HULC(highly up-regulated in liver cancer)在胰腺癌组织中表达上调,敲除该基因可抑制胰腺癌细胞增殖,并使细胞周期停滞于G<sub>1</sub>~G<sub>0</sub>期。HOTTIP是近来新发现的功能性lncRNA,在胰腺癌中显著上调,可促进胰腺肿瘤细胞增殖和分化<sup>[9]</sup>。MIR31HG在胰腺癌中的异常表达可明显影响细胞周期及增殖,还可与p16相互作用参与癌基因诱导衰老(oncogene-induced senescence, OIS)进程<sup>[10]</sup>,进而在胰腺癌中起着重要的作用。作为p53的转录靶向目标的LOC285194,其异位表达可抑制肿瘤细胞生长,起着肿瘤抑制因子的作用<sup>[11]</sup>。此外,新近发现的AK123493通过调控KSR1的表达影响RAS/MAPK通路的信号传导,继而促进胰腺癌的发生发展<sup>[12]</sup>。

### 1.2 胰腺癌细胞的凋亡

研究<sup>[3]</sup>表明多种lncRNA能够通过不同的机制参与胰腺癌细胞凋亡过程,影响胰腺癌的发生发展。研究发现将胰腺癌中HOTAIR敲除后,肿瘤细胞凋亡能力明显增加。Jiao等<sup>[13]</sup>证实在胰腺癌中MALAT1的低表达可加速诱导细胞凋亡。MIR31HG可明显抑制细胞凋亡,将其基因敲除后可明显促进胰腺癌细胞凋亡<sup>[14]</sup>。此外,有学者<sup>[15]</sup>在结肠癌的发病机制中证实LOC285194可通过调控miR-211的表达从而影响肿瘤细胞的凋亡水平,而关于其在胰腺癌中的调控凋亡作用机制尚在研究之中。

### 1.3 胰腺癌细胞的侵袭与转移

高度侵袭与远处转移是影响胰腺癌预后的重要因素之一。目前研究证实有大量的lncRNAs在胰腺癌的侵袭与转移中扮演重要的角色。

H19在胰腺癌早期其表达水平就有所升高,在胰腺癌发生转移后其表达明显上调;而H19的下调则会减少胰腺癌的侵袭和转移<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>表明H19通过抑制let-7基因的表达来促进HMGA2基因介导的EMT,而EMT常发生在肿瘤的转移早期。因此,H19可能在胰腺癌早期转移、细胞获取侵袭表型时发挥作用。另外,Conigliaro等<sup>[18]</sup>发现在H19区域富含CD90+细胞,可通过促进血管生成形成一个有利于肿瘤生长的微环境,促进肿瘤的血行转移。

异常表达的HOTAIR可明显增强胰腺癌细胞的侵袭和转移能力,并与胰腺癌的TNM分期、局部侵袭和远处转移等密切相关<sup>[19]</sup>。与肿瘤侵袭和转移相关的MALAT1能够直接诱导EMT的产生,让肿瘤细胞获得类似干细胞样的性能;还可通过调控MMP-2和MMP-9基因的表达,间接诱导EMT的发生,在胰腺癌肿瘤转移、神经浸润中起着重要作用<sup>[4]</sup>。Ye等<sup>[7]</sup>还发现AFAP1-AS1在胰腺癌组织中异常高表达,促进胰腺癌的转移及侵袭。有研究<sup>[8]</sup>发现下调MIR31HG后胰腺癌肿瘤细胞迁移能力被延缓,侵袭能力也大大降低。HULC在胰腺癌组织中的高表达也被证实与胰腺癌淋巴结转移及血管侵袭有关,并可作为肿瘤总生存期的一个独立预测因素。近年来,有学者<sup>[20]</sup>研究证实HOTTIP基因沉默可抑制EMT,调控胰腺癌细胞的侵袭及转移。ENST00000480739可调控OS-9基因启动子区的转录活动调节其表达,进而通过上调OS-9基因表达抑制缺氧诱导因子-1表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭及转移<sup>[21]</sup>。

## 2 LncRNAs在胰腺癌中的作用机制

### 2.1 LncRNA与circRNA的相互作用

环状RNA(circular RNA, circRNA)是一种新近发现在人类细胞中大量存在的非编码RNA,具有结构稳定、组织特异性表达、高丰度等特点,还具有微小RNA(microRNA, miRNA)应答元件(microRNA response element, MRE),可与miRNA相互作用,在转录水平及转录后水平调控下游靶基因的表达<sup>[22]</sup>。目前研究证实circRNA在生物细胞中发挥作用主要通过三种可能方式:对miRNA的竞争性抑制;作为miRNA的存储器;对miRNA的缓冲调节等<sup>[23]</sup>。CircRNA可作为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),通过MRE结合miRNA,减少miRNA对其靶标的抑制作用,类似海绵般吸收miRNA,最终实现对靶基因的负性调控。CircRNA通过这种“海绵”作用方式,或由lncRNAs与miRNA直接构成负反馈调节回路,以miRNA为媒介调控肿瘤的进程。

CircRNA在全转录组范围内对生物进程进行各种细微调控<sup>[24]</sup>,并在肿瘤中广泛活跃存在。小脑变性相关蛋白1反义转录物(antisense to the cerebellar degeneration-related protein1 transcript, CDR1as),在其内存在约70个miR-7

的MRE,作为miR-7的环状抑制剂<sup>[25]</sup>,对其起着负调控作用。miR-671可通过减少CDR1as表达来间接调控miR-7的活性。而miR-7已被多篇文献证实在肺癌、肝癌、胃癌中作为抑癌因子存在,对于其在胰腺癌中的作用及机制研究为当前研究热点之一<sup>[26]</sup>。Y染色体性别决定区(sex-determining region Y, SRY)广泛存在于细胞质中,其基因外显子可转录成circRNA分子,并具有miR-138的16个MRE,作为海绵分子抑制miR-138的活性,从而通过调控其靶基因的表达水平在肺癌、肝癌等恶性肿瘤中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。Li等<sup>[28]</sup>研究发现hsa\_circ\_002059在胃癌组织的表达量与癌旁组织相比明显降低,但能否作为胃癌新的肿瘤标志物还需更多研究支持。邵婧娴等<sup>[29]</sup>通过对结直肠癌患者的circRNA分析,发现hsa\_circRNA\_0000072可影响miR-145的活性进而在结直肠癌的发展中发挥作用。目前国内外已发现多种环状RNA在肿瘤中特异性表达,但对于其具体作用机制及在胰腺癌中的表达情况正在进一步研究中。

### 2.2 LncRNA与miRNA的相互作用

微小RNA(microRNA, miRNA)可通过结合靶向mRNA的3'非翻译区,抑制靶mRNA的翻译或降解靶mRNA,进而在许多的肿瘤的发生发展及侵袭转移等过程中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。一些lncRNAs可直接与相关的miRNA结合,在转录水平及转录后水平调控肿瘤基因表达<sup>[31-32]</sup>。刘平等<sup>[4]</sup>证实MALAT1可通过竞争结合miR-217来改变KRAS蛋白质水平,发挥促细胞增殖的作用。Kim等<sup>[3]</sup>发现HOTAIR通过结合GDF15基因区促进胰腺癌的发展。HULC含有miR-372结合位点,过度表达可减少miR-372水平,继而影响PKA通路在肝癌中发挥促癌作用<sup>[33]</sup>,但在胰腺癌中是否可通过此机制尚待验证。miR-193b可在转录后水平对MIR31HG的表达行负调控,通过序列特异性结合MIR31HG而促进其降解<sup>[14]</sup>。H19作为let-7的分子海绵调节let-7的表达,使let-7的靶基因HGMA表达上调,最终导致肌肉分化的加速<sup>[17]</sup>。

### 2.3 LncRNA与蛋白质的相互作用

大量研究证实许多lncRNAs通过与蛋白质或蛋白质复合物结合,特别是与表观遗传复合体交互作用发挥其功能。Li等<sup>[34]</sup>证实HOTAIR可将两个不同的组蛋白修饰复合体绑定在一起进而在胰腺癌中发挥特定的生物学功能。目前研究发现HOTAIR主要通过PRC2依赖性和非PRC2依赖性两种途径介

导基因表达, HOTAIR存在2个独立的结合位点分别结合PRC2、LSD1, 在PRC2及LSD1之间起着桥梁作用<sup>[35]</sup>。Luo等<sup>[36]</sup>发现H19可与EZH2 (enhancer zeste homolog 2) 结合激活Wnt信号通路, 下调下游E-cadherin表达, 在肿瘤的侵袭及转移中发挥作用。此外, 新近发现的LOC285194可以与VEGF/VEGFR1相互作用促进血管生成, 为肿瘤细胞生长提供血管微环境<sup>[11]</sup>。

### 3 展 望

LncRNAs在胰腺癌各个环节中起着重要的作用, 但是相当部分的lncRNAs具体机制及调控方式仍不明确。近些年来, 一方面可通过不断进步的多样化的基因芯片技术发现胰腺癌中更多异常表达的lncRNAs片段, 进而有目的性的研究lncRNAs与胰腺癌的关系; 另一方面虽然仅有少数的lncRNAs的功能是清楚的, 但不可否认lncRNAs在胰腺癌的早期诊断和治疗中有着巨大的潜力, 深入研究其功能及其调控机制有助于寻找治疗胰腺癌的新靶点, 这也为今后我们研究胰腺癌乃至其他肿瘤提供了明确的方向。当然, 今后对于lncRNAs在胰腺癌中的作用的研究也应更着重于关注两者之间的作用机制、调控方式及长期影响。有理由相信, 随着对lncRNAs研究的不断深入, 我们对于在胰腺癌中lncRNAs生物学功能和作用机制的了解必将进入一个崭新的阶段。

#### 参考文献

- [1] Kim CB, Ahmed S, Hsueh EC. 胰腺癌的手术治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(9):1105-1113.  
Kim CB, Ahmed S, Hsueh EC. Current surgical management of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(9):1105-1113.
- [2] Caley DP, Pink RC, Trujillano D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development[J]. Scientific World Journal, 2010, 10:90-102. doi: 10.1100/tsw.2010.7.
- [3] Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer[J]. Oncogene, 2013, 32(13): 1616-1625.
- [4] 刘平平. 长链非编码RNA MALAT1在胰腺导管腺癌中的表达及功能研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014:110.  
Liu PP. The expression and function of MALAT1 in pancreatic ductal adenocarcinoma[D]. Beijing:Peking Union Medical College, 2014:110.
- [5] Lu X, Fang Y, Wang Z, et al. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6[J]. Cell Tissue Res, 2013, 354(3):891-896.
- [6] Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells[J]. Prostate, 2015, 75(7):693-705.
- [7] Ye Y, Chen J, Zhou Y, et al. High expression of AFAP1-AS1 is associated with poor survival and short-term recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2015, 13:137. doi:10.1186/s12967-015-0490-4
- [8] Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(12):346.
- [9] Cheng Y, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. The long non-coding RNA HOTTIP enhances pancreatic cancer cell proliferation, survival and migration[J]. Oncotarget, 2015, 6(13):10840-10852.
- [10] Montes M, Nielsen MM, Maglieri G, et al. The lncRNA MIR31HG regulates p16(INK4A) expression to modulate senescence[J]. Nat Commun, 2015, 6:6967. doi:10.1038/ncomms7967
- [11] Ding YC, Yu W, Ma C, et al. Expression of long non-coding RNA LOC285194 and its prognostic significance in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):8065-8070.
- [12] 彭智勇. 长链非编码RNA在胰腺导管腺癌表达谱分析[D]. 上海: 第二军医大学, 2014:57.  
Peng ZY. Analysis of the differentially expression long noncoding RNA profiles in pancreatic ductal adenocarcinoma[D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2014:57.
- [13] Jiao F, Hu H, Yuan C, et al. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer[J]. Oncol Rep, 2014, 32(6):2485-2492.
- [14] 杨海彦. 长链非编码RNA MIR31HG在胰腺癌中发挥癌基因的作用并受miR-193b的负调控[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014:119.  
Yang HY. Long noncoding RNA MIR31HG functions as an oncogene in pancreatic ductal adenocarcinoma and is negatively regulated by miR-193b[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014:119.
- [15] Qi P, Xu MD, Ni SJ, et al. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2013, 11:122. doi:10.1186/1479-5876-11-122
- [16] Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoche MA, et al. The H19 locus acts in vivo as a tumor suppressor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(34):12417-12422.
- [17] Yan L, Zhou J, Gao Y, et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/let-7 axis is antagonized by metformin-induced

- DNA methylation[J]. *Oncogene*, 2015, 34(23):3076-3084.
- [18] Conigliaro A, Costa V, Lo Dico A, et al. CD90+ liver cancer cells modulate endothelial cell phenotype through the release of exosomes containing H19 lncRNA[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1). doi:10.1186/s12943-015-0426-x
- [19] Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1):1-9.
- [20] Li Z, Zhao X, Zhou Y, et al. The long non-coding RNA HOTTIP promotes progression and gemcitabine resistance by regulating HOXA13 in pancreatic cancer[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:84. doi:10.1186/s12967-015-0442-z.
- [21] Sun YW, Chen YF, Li J, et al. A novel long non-coding RNA ENST0000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(11):2131-2141.
- [22] Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):384-388.
- [23] 黄辰, 刘利英, 倪磊, 等. 肿瘤miRNAs调控机制的研究进展与展望[J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2015, 36(4):429-434.
- Huang C, Liu LY, Ni L, et al. Outlook and advances in research on miRNAs in cancer[J]. *Journal of Xian Jiaotong University:Medical Sciences*, 2015, 36(4):429-434.
- [24] 闫宁宁, 徐迎春, 张凤春. 环状RNA与肿瘤的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(35):5670-5676.
- Yan NN, Xu YC, Zhang FC. Circular RNAs and tumors[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2015, 23(35):5670-5676.
- [25] 刘彦, 周超, 杨永学. ciRS-7/miR-7轴调控肿瘤生长转移的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(7):1027-1031.
- Liu Y, Zhou C, Yang YX. Regulative role of ciRS-7/miR-7 axis in tumor growth and metastasis: recent advances[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(7):1027-1031.
- [26] Hansen TB, Kjems J, Damgaard CK. Circular RNA and miR-7 in cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(18):5609-5612.
- [27] Golubovskaya VM, Sumbler B, Ho B, et al. MiR-138 and MiR-135 directly target focal adhesion kinase, inhibit cell invasion, and increase sensitivity to chemotherapy in cancer cells[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(1):18-28.
- [28] Li P, Chen S, Chen H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444:132-136. doi:10.1016/j.cca.2015.02.018
- [29] 邵婧娴, 朱利芹, 马晶晶, 等. 结直肠癌特征性环状RNA筛选[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2015, 35(11):1542-1546.
- Shao JX, Zhu LQ, Ma JJ, et al. Expression profile of circular RNA in colorectal cancer[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing:Natural Science*, 2015, 35(11):1542-1546.
- [30] 李培飞, 陈声灿, 邵永富, 等. 环状RNA的生物学功能及其在疾病发生中的作用[J]. *生物物理学报*, 2014, 30(1):15-23.
- LI PF, Chen SC, Shao YF, et al. Biological Functions of Circular RNAs and Their Roles in Occurrence of Diseases[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2014, 30(1):15-23.
- [31] 马超, 黄涛, 丁月超, 等. microRNA-200c在胰腺癌干细胞中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(3):352-356.
- MA C, HuanG T, Ding YueC, et al. Expression of microRNA-200c in pancreatic cancer stem cells and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(3):352-356.
- [32] 肖亮, 王志明. microRNA在肝细胞癌发生发展和诊治中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(1):106-110.
- Xiao L, Wang ZM. Oncogenic role and both diagnostic and therapeutic potential of microRNA in liver cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(1):106-110.
- [33] Cui M, Xiao Z, Wang Y, et al. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(5):846-857.
- [34] Li L, Liu B, Wapinski OL, et al. Targeted Disruption of Hotair Leads to Homeotic Transformation and Gene Derepression[J]. *Cell Reports*, 2013, 5(1):3-12.
- [35] Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1):1-9.
- [36] 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.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:** 汤首俊, 朱世凯. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(3):443-447. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024

**Cite this article as:** Tang SJ, Zhu SK. Long non-coding RNAs in pancreatic cancer: recent advances[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(3):443-447. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024