



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.022  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.022  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):1069-1075.

· 文献综述 ·

## 长链非编码 RNA 在肝癌中的研究进展

何运 综述 陈攀, 罗嘉, 吴飞跃 审校

(湖南省肿瘤医院 / 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 肝胆外科, 湖南长沙 410000)

### 摘要

长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类 200~100 000 核苷酸长度且无蛋白质编码功能的一类 RNA 分子。越来越多的证据表明, lncRNA 主要通过转录、转录后以及表观遗传水平参与基因的表达调控, 并以此影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭及转移等过程, 与原发肝癌发生、发展的病理生理机制及患者预后密切相关。原发性肝癌中多种显著异常表达的 lncRNA, 有望成为原发性肝癌诊断和预后的新的分子标志物。笔者在简要介绍 lncRNA 的基础上, 对近年来 lncRNA 在肝癌中的研究进展进行综述。

### 关键词

癌, 肝细胞; 长链非编码 RNA; 预后; 综述文献  
中图分类号: R735.7

## Long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma: recent research progress

HE Yun, CHEN Pan, LUO Jia, WU Feiyue

(Department of Hepatobiliary Surgery, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410000, China)

### Abstract

The long non-coding RNAs (lncRNAs) are defined as RNA molecules with a length of 200-100 000 nucleotides that lack protein-coding capacity. Growing evidence indicates that lncRNAs are closely associated with the pathogenesis and progression of hepatocellular carcinoma (HCC) as well as the outcomes of patients, through their participation in regulation of gene expression at transcriptional, post-transcriptional and epigenetic level, and thereby influence the processes of proliferation, apoptosis, angiogenesis, invasion, and metastasis of tumor cells. Some lncRNAs that are aberrantly expressed in HCC may potentially be used for diagnostic or prognostic markers of HCC. In this paper, the authors address the recent research progress of lncRNA in HCC.

### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Long Non-Coding RNAs; Prognosis; Review  
CLC number: R735.7

原发性肝癌(以下简称肝癌)现在是癌症死亡的第三大主要原因<sup>[1]</sup>, 同时也是全球第六常见的癌症<sup>[2]</sup>。肝癌具有侵袭性强和转移发生率高的特点, 以致病死率高、预后差, 甚至总体5年生存率

<10%<sup>[3]</sup>。因此研究肝癌发生的病理生理机制, 早期发现肝癌, 有利于提高肝癌的有效治疗和整体预后。

肝癌的发病机制到目前为止还未完全阐明,

基金项目: 湖南省科学技术厅科技计划基金资助项目(2011FJ3188); 湖南省卫生计生委科研基金资助项目(C2015-53)。

收稿日期: 2016-01-07; 修订日期: 2016-06-07。

作者简介: 何运, 湖南省肿瘤医院 / 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 吴飞跃, Email: wufeiye@hnszlyy.com

越来越多的研究证据表明,许多异常表达的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与肝癌的复发、转移和预后密切相关。而lncRNA的功能和机制是lncRNA研究中最困难也是最基本需要了解的方面之一。对于lncRNA有一个好的理解将有助于阐明lncRNA在肝癌中普遍存在的真实影响<sup>[4-5]</sup>,这也将有利于后续的研究。近年来越来越多的研究显示多种lncRNA在肝癌中异常表达,与肝癌的增殖、凋亡、侵袭、转移密切相关,并在复发、预测、诊断和治疗上有巨大潜力,本文将就lncRNA在肝癌中研究进展进行综述。

## 1 lncRNA 概述

非编码RNA是指真核生物体内不具有编码蛋白质功能的一类分子,曾一度被认为是基因组“噪音”不编码蛋白质的转录本,但随着研究的深入,其重要作用逐渐被发现。功能性非编码RNA按照其长度的大小可分为长链非编码RNA(lncRNA)和短链非编码RNA,其中lncRNA是一类长度超过200个核苷酸、参与基因表达调控的非编码RNA<sup>[6]</sup>。根据基因组中lncRNA与蛋白质编码基因的相对位置,可以预测其可能存在的功能,并将其分成基因内型及基因间型、双向型、正义型、反义型等5种类型<sup>[7]</sup>。同时,研究<sup>[8-12]</sup>表明lncRNA与肿瘤的发生发展密切相关。lncRNA分子不仅参与调控过程,比如:(1)维持细胞增殖;(2)逃避生长抑制因子;(3)使复制持续进行;(4)活化侵袭和转移;(5)诱导血管生成;(6)抗细胞死亡,而且有些lncRNA分子可以作为肿瘤早期诊断和预后的指标。研究<sup>[6, 13]</sup>表明lncRNA主要以信号分子、诱饵分子、引导分子和骨架分子的角色在转录水平、转录后水平以及表观遗传水平进行基因表达调控,从而发挥生物学功能。

## 2 lncRNA 在肝癌中的分子作用

### 2.1 增殖与凋亡

越来越多的研究证据证明,lncRNA在细胞的生长控制中具有重要作用,其主要是通过控制细胞周期和细胞凋亡来调控。而肿瘤细胞周期紊乱,进而肿瘤细胞过度增殖是导致肿瘤发

生发展的一个重要原因<sup>[9]</sup>。如Yang等<sup>[14]</sup>报道长链基因间非蛋白质编码RNA-高表达于肝细胞肝癌(long intergenic non-protein coding RNA, highly expressed in hepatocellular carcinoma, lncRNA-HEIH)在乙型肝炎病毒相关性肝癌患者中高表达,其研究表明lncRNA-HEIH能够阻滞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞分化,并且lncRNA-HEIH能够通过多梳抑制复合体2(Polycomb repressive complex 2, PRC2)的核心催化原件果蝇Zeste基因增强子人类同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2),使组蛋白甲基化从而抑制靶基因的转录。另外,Panzitt等<sup>[15]</sup>首次发现的人类负重外骨骼(highly up-regulated in liver cancer, lncRNA-HULC)是作为类mRNA在肝癌中大幅上调的lncRNA,它通过乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)介导下调肿瘤抑制基因p18可以促进肝癌细胞的增殖,即HBX通过作用于cAMP应答元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)间接活化lncRNA-HULC启动子并使其基因转录得以加强,而过表达的lncRNA-HULC又能够抑制同一染色体上邻近的p18启动子活性,使作为肿瘤抑制基因的p18在mRNA和蛋白质水平下调,进而促进肝癌细胞增殖<sup>[16]</sup>。Huang等<sup>[17]</sup>发现牛磺酸上调基因1(taurine up-regulated gene 1, lncRNA-TUG1)在肿块越大和巴塞罗那分期越高的肝癌中表达上调越明显,且进一步研究表明过表达的lncRNA-TUG1由核转录因子sp1(nuclear transcription factor SP1)诱导产生,通过与PRC2结合并招募到Kruppel样因子2(Kruppel-like factor 2, KLF2)的启动子位点,在表观遗传水平抑制肝癌细胞中KLF2的转录,而KLF2主要阻滞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期肝癌细胞并诱导凋亡,因而过表达的lncRNA-TUG1能够通过下调KLF2表达促进肝癌细胞增殖。Xu等<sup>[18]</sup>则发现lncRNA-URHC(up-regulated in hepatocellular carcinoma)表达水平在肝细胞癌中明显增加,而抑制URHC表达可使G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞水平增加以及促进细胞凋亡,进一步研究证实URHC主要通过ZAK(sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase)介导在人类肝癌细胞中影响细胞增殖和细胞凋亡的生物学功能。细胞凋亡是指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡,它是细胞的一种基

本生物学现象,在生物体的进化、发育和内环境的稳定中起着重要的作用。由于细胞凋亡受阻,细胞死亡清除机制不能正常进行,从而导致肿瘤发生。如Hung等<sup>[19]</sup>证实,DNA损伤活化P21相关非编码RNA(P21 associated ncRNA DNA damage activated, lncRNA-PANDA)位于蛋白周期依赖性激酶抑制因子1A(Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)转录启动位点(TSS)上游约5kb的位置,反义转录到CDKN1A并参与DNA损伤反应。DNA损伤后,p53激活CDKN1A的转录以及PANDA和LincRNA-p21(Long intergenic non-coding RNA-p21),PANDA由于结合了核转录因子Y $\alpha$ 亚基(nuclear transcription factor Y subunit, NFsubunit-Y $\alpha$ ),进而阻止凋亡 $\alpha$ 相关基因的表达,使细胞周期停滞,延长细胞的生存时间。有研究<sup>[20]</sup>发现,生长阻滞特异转录物5(growth arrest-specific transcript 5, Gas5)在生长停滞的细胞中积累,通过抑制对糖皮质激素的基因应答使哺乳动物细胞易于凋亡。Gas5通过一个诱饵“糖皮质激素的应答元件”(glucocorticoid response element, GRE)与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的DNA结合域(DNA binding domain, DBD)交互作用,并通过与靶基因的糖皮质激素应答元件竞争抑制糖皮质激素受体诱导的转录活动<sup>[21-22]</sup>。累积的证据表明lncRNA和microRNA有密切的互动关系。如Tang等<sup>[23]</sup>研究证实miR-642作为竞争性内源性RNA来调节Linc00974和人角蛋白19(keratin 19, KRT19)。由于异常低甲基化启动子使Linc00974增加,并诱导KRT19通过与竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)交互作用而上调,这导致Notch and TGF- $\beta$ 通路被激活。又经皮下和尾静脉/腹腔内注入体内异种移植模型证实,敲除Linc00974可导致细胞增殖力和侵袭力受到抑制,同时激活细胞凋亡和细胞周期的停滞。据报道<sup>[24]</sup>,与正常肝细胞比,母本印迹表达基因3(maternally expressed gene3, MEG3)在肝癌细胞中明显下调,增加MEG3 RNA可抑制肝癌细胞的生长,促进细胞的凋亡,而miR-29则可以调控MEG3表达并使MEG3的表达水平增加。蛋白质在lncRNA的调控中也发挥着重要作用。很显然, RNA结合蛋白也是参与基因表达调控的关键

因素,如H19在细胞生长中的功能调控主要通过胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF2)进行,也可能与PTB、eIF4AIII、DGCR8、FUS这些调控结合蛋白相互作用<sup>[25]</sup>。lncRNA-HULC促进细胞增殖,并通过cAMP反应元件结合蛋白作用参与HBX介导的肝癌发生<sup>[16]</sup>,也可能在肝癌中下调miR-372并引起cAMP反应元件结合蛋白1(CREB1)磷酸化<sup>[26]</sup>。

## 2.2 侵袭与转移

随着手术技术方面的改进,肝癌患者的生存率有了相应的提高,但总体来讲5年中位生存率仍然不高<sup>[27]</sup>,这主要与肝癌细胞的侵袭和转移相关。癌细胞侵袭能力增强的一个关键机制是细胞间粘连的溶解和通过上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)获得活力更强的间质表型<sup>[28]</sup>。在这其中lncRNA发挥了重要的作用,如Yuan等<sup>[29]</sup>发现,由TGF- $\beta$ 激活的lncRNA(lncRNA activated by TGF- $\beta$ , lncRNA-ATB)在转移的肝细胞癌中上调且与不良预后相关。进一步的研究证实,ATB通过竞争性结合miR-200家族上调锌指增强子结合蛋白1/2(zinc finger E-box binding homeobox1/2, ZEB1/2),诱导了EMT和侵袭的发生。Gupta等<sup>[30]</sup>也发现,同源异型框基因反义基因间RNA(HOX antisense intergenic RNA, lncRNA-HOTAIR)在多种癌症中表达异常,并能通过黏附PRC2蛋白促进侵袭-转移在癌症细胞中的发生。同时体外研究<sup>[31]</sup>也表明,HOTAIR可能积极调节多个转移基因的表达水平,包括血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶9(MMP9)。这可能部分解释了HOTAIR高表达的肝细胞癌患者伴有淋巴结转移的原因和其在肿瘤入侵和迁移中具有的重要作用。而转移是一个复杂的、多步骤的过程,主要分为2个阶段,即肿瘤细胞从原发部位物理易位到远处组织和散播肿瘤细胞种植定居到远处组织<sup>[32]</sup>。由于肝细胞癌是一种高度血管化的肿瘤并频繁有肝内外转移而导致了不良预后<sup>[14,33]</sup>。如Yuan等<sup>[34]</sup>研究结果表明,与微血管侵犯相关的长链非编码RNA(long noncoding RNA associated with microvascular invasion in HCC, lncRNA-MVIH)在肿瘤组织上调并与肝细胞癌中微血管侵犯相关。lncRNA-MVIH通过下调人磷酸激酶1(phosphoglycerate



kinase 1, PGK1) 的分泌促进血管生成, 这可能促进肿瘤生长和体内肝内转移, 使无复发生存期和总生存期减少 (RFS)。此外, lncRNA ATB 则可通过结合 IL-11 mRNA, 诱导 IL-11 自分泌, 并触发 STAT3 信号促进播散的肿瘤细胞定居<sup>[29]</sup>。miR-RNA 也通过与 lncRNA 交互作用, 参与肝癌转移的发生。如 H19 基因可以抑制肝癌转移和 EMT, 并能诱导组蛋白乙酰化刺激 miR-200 家族, 从而降低中晚期肝癌的转移率<sup>[35]</sup>。这同时也为观察 lncRNA 调控 miR-RNA 的潜在机制提供了一个新的视角。其中肿瘤恶性程度增加的一个关键原因是低氧微环境的形成, 这主要是由于低氧会促进癌细胞的迁移<sup>[36]</sup>。如 Yang 等<sup>[37]</sup> 研究证实肿瘤低表达 lncRNA (lncRNA low expression in tumor, lncRNA-LET) 在包括肝细胞癌在内的多种癌组织中下调, 其表达受到低氧诱导的组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 的调控, HDAC3 通过抑制组蛋白乙酰化作用介导调控 lncRNA-LET 启动子区域, 下调了 lncRNA-LET 表达。进一步研究发现 lncRNA-LET 的下调抑制了核因子 90 (nuclear factor 90, NF90) 蛋白的降解, 由此在低氧诱导的癌细胞侵袭过程中起关键性作用。此外, 研究人员在临床肝癌样本中也证实了低氧、组蛋白乙酰化异常、lncRNA-LET 低水平表达及转移之间的关系。除此之外, Shi 等<sup>[38]</sup> 也发现, SOX2 重叠转录本 (Sox2 overlapping transcript, lncRNA-Sox2ot) 相对癌旁正常组织明显升高, 并与病理学分级、TNM 分期、血管侵袭密切相关, 且 lncRNA-Sox2ot 高表达组的 5 年总生存率也明显低于 lncRNA-Sox2ot 低表达组, 另外, 通过敲除 lncRNA-Sox2ot 的表达可以使肝癌细胞的转移能力明显降低, 这些都表明, lncRNA-Sox2ot 在促进肝癌细胞侵袭和迁移中起着至关重要的作用。

### 3 lncRNA 在肝癌研究中的应用

#### 3.1 复发与预测

越来越多证据表明 lncRNA 在癌症中表达异常, 因此 lncRNA 可以用作临床癌症预后、复发的标记物或治疗靶点。例如 lncRNA-MVIH 可以作为患者肝切除术后低无复发存活的预测指标, 在 215 名肝癌患者, 过度表达 lncRNA-MVIH 的患

者肿瘤淋巴结转移较早, 无复发生存期和总生存期也明显降低<sup>[34]</sup>。而 lncRNA 在作为诊断标志物的同时, 也与预后相关。如 Lai 等<sup>[39]</sup> 报道, 肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在体外和体内都有增加, 多变量数据分析也表明, MALAT1 水平是肝癌术后复发的独立预后因素, 并且 MALAT1 的高表达与肝移植术后患者的无复发生存期缩短显著相关。另外 Yang 等<sup>[40]</sup> 也发现, HOTAIR 与 MALAT1 有类似的作用, 这些研究证实 HOTAIR、MALAT1 都可以作为预测肝癌患者术后复发的生物标志物。lncRNA-HEIH 与 HBV 相关性肝癌的复发密切相关, 体内 lncRNA-HEIH 高表达的肝癌患者预后较差, 并且复发率更高, 其可以作为一个独立的生存预后因子<sup>[41]</sup>。另外如粉尘诱导的基因 (mineral dust-induced gene, MDIG) 被发现在肝细胞性肝癌中高表达<sup>[42]</sup>, Ogasawara 等<sup>[43]</sup> 研究结果表明 MDIG 在肿瘤细胞的细胞核中表达, 且在直径 >2 cm 的肝癌肿块中表达水平明显高于直径 <2 cm 者, 低分化者明显高于高分化者, 因此也可用于预测患者预后。而 Tang 等<sup>[44]</sup> 则通过高通量 lncRNA 芯片发现 3 个新的 lncRNA 即 RP11-160H22.5、XLOC\_014172、LOC149086, 在肝癌患者血浆中明显升高, 术后 3 种 lncRNA 表达水平迅速降低, 在体内的二次升高也与肝癌的血行转移相关, 因此这 3 种 lncRNA 均可作为预测 HCC 的发生的生物标志物, 进一步研究证实 XLOC\_014172 和 LOC149086 还可作为肝癌转移相关的预测分子。据此我们认为 lncRNA 可用来预测肝癌患者预后。

#### 3.2 诊断和治疗

lncRNA 由于其突出的特点, 且一些 lncRNA 在尿液、血液等体液存在, 能以最小的侵入性方法轻松获得, 成为肝癌及其他疾病的新兴的生物标志物<sup>[45]</sup>。更由于 lncRNA 的特异性和易获取性, 其有可能更胜于当前的蛋白质生物标志物<sup>[46]</sup>。例如 Xie 等<sup>[47]</sup> 发现 lncRNA-HULC 在肝癌患者血浆中比正常对照组更容易检测到, 并且 lncRNA-HULC 在 Edmondson-Steiner 病理分级较高和乙型肝炎病毒 (HBV) 阳性的患者血浆中出现高检测率。这些研究结果表明 lncRNA-HULC 在血浆中可以作为一种肝癌诊断或预后的新型的、非侵入性的生

物学标志物。此外源自DLK1-DIO3印记基因簇的lncRNA显示能促进苯巴比妥介导的肝脏肿瘤逐步增加,所以其可作为新的肝脏肿瘤候选生物标志物<sup>[48]</sup>。尽管治疗肝癌的手段如手术、放疗、化疗等不断先进,但肝癌患者的5年生存率仍然很低,每年约有60万人死于肝癌<sup>[49]</sup>。因此,彻底阐明肝癌的发病机制,开发新的针对性治疗肝细胞癌的方法很有必要。鉴于lncRNA在癌症中关键的监管职能,以及lncRNA在肝癌中特异性表达的证据,lncRNA为治疗肝癌提供了一个令人激动的新的靶点。原则上靶向lncRNA治疗肝癌有以下方法:(1)小的干扰RNA(small interfering RNA, SiRNA)介导的沉默lncRNA;(2)使用功能阻断性小分子或寡聚核苷酸抑制剂,以阻止lncRNAs与诸如PRC2等蛋白质的相互作用;(3)使用结构破坏性小分子或寡聚核苷酸抑制剂改变或模仿其二级结构的竞争性粘附伙伴<sup>[50]</sup>。因为针对lncRNA的研究仍处于初级阶段,临床可用药物较少。如被乙型肝炎病毒X蛋白抑制表达的lncRNA(down-regulated expression by hepatitis B virus X protein, lncRNA-Dreh)作为一个肿瘤抑制物在肿瘤的发生中扮演关键作用,能抑制肝细胞癌在体内外的生长和转移<sup>[51]</sup>。而后的机制研究发现,lncRNA-Dreh通过与中间丝波形蛋白结合并抑制其表达从而改变正常的细胞骨架结构来抑制肿瘤转移。波形蛋白除了维持细胞形态外,主要还参与细胞黏附、迁移、扩散和信号转导过程<sup>[52]</sup>。目前已在临床使用的如水飞蓟宾等抗癌药物,通过抑制波形蛋白的表达即可抑制前列腺癌侵袭力、运动力和迁移力<sup>[53]</sup>。Huang等<sup>[51]</sup>结果也表明,通过基因转移增强lncRNA-Dreh的表达可以逆转肝癌恶性表型,lncRNA-Dreh也可以单独使用或结合其他药物通过影响波形蛋白作为潜在的治疗靶点。基于H19治疗方法的研究已经开始临床试验,在H19和IGF2-P4调控序列的双重控制下,能够表达白喉毒素的双启动子质粒能够抑制肿瘤的生长,这一效应日前已经在膀胱癌中得到验证,并有望在高表达H19的肝脏肿瘤中也发挥一定作用<sup>[54]</sup>。又如Xu等<sup>[18]</sup>证实过表达的lncRNA-URHC通过下调ZAK的表达使ERK/MAPK通路失活,抑制ERK磷酸化水平,进而促进由URHC-ZAK调控的肝癌细胞的增殖和抑制细胞凋亡,因此lncRNA-URHC可

能为肝细胞癌生长中的致癌基因并有潜力成为肝癌的治疗靶点。

## 4 结 论

总体来说,lncRNA的研究还处于初步阶段,随着对lncRNA的不断广泛、深入的研究发现,lncRNA的种类众多、结构多样、分子调控机制复杂,绝大多数种类功能尚未阐明,但从其中少数目前已经披露的结果来看,lncRNA给包括肝癌在内的恶性肿瘤预防、预测、治疗提供了新的途径,具有广大的临床应用前景。通过检测尿液、血浆中肝癌特异性的lncRNA进行预测,并针对在肝癌发生发展中起关键作用的lncRNA设计靶向药物,为今后在肿瘤的分子靶向治疗上提供新的途径;虽然少数lncRNA已经在临床应用,取得一定良好的效果,但lncRNA繁多的种类亟待发现,更精细的分子机制也有待披露,在导致肝癌的癌前疾病如肝炎、肝硬化以及早期肝癌中lncRNA分子作用机制、干预措施有待加大研究力度。临床试验检查技术需要革新,需要提高其特异性、灵敏度,降低检测成本。总而言之,lncRNA对于肝癌的生理病理机制研究的意义是巨大的,相信随着lncRNA在肝脏疾病中研究的深入,lncRNA在临床肿瘤诊疗中拥有广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Zhou N, Si Z, Li T, et al. Long non-coding RNA CCAT2 functions as an oncogene in hepatocellular carcinoma, regulating cellular proliferation, migration and apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(1):132-138.
- [2] Chun JM, Kwon HJ, Sohn J, et al. Prognostic factors after early recurrence in patients who underwent curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(2):148-151.
- [3] 周俭,肖永胜.肝癌的转化医学研究——从基础到临床[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):1-5.  
Zhou J, Xiao YS. Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):1-5.
- [4] Zhao Y, Li H, Fang S, et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 44(D1):D203-208.
- [5] Li JH, Liu S, Zhou H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-

- ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue):D92-97.
- [6] Zhang F, Zhang L, Zhang C. Long noncoding RNAs and tumorigenesis: genetic associations, molecular mechanisms, and therapeutic strategies[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):163-175.
- [7] Li J, Tian H, Yang J, et al. Long Noncoding RNAs Regulate Cell Growth, Proliferation, and Apoptosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2016. [Epub ahead of print]
- [8] Tang JY, Lee JC, Chang YT, et al. Long Noncoding RNAs-Related Diseases, Cancers, and Drugs[J]. *ScientificWorldJournal*, 2013:943539. doi: 10.1155/2013/943539.
- [9] Zhu JJ, Fu HJ, Wu YG, et al. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions[J]. *Science China Life Sciences*, 2013, 56(10):876-885.
- [10] Zhang H, Chen Z, Wang X, et al. Long non-coding RNA: a new player in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:37. doi: 10.1186/1756-8722-6-37.
- [11] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1 -- a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7):791-801.
- [12] Shi X, Sun M, Liu H, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2):159-166.
- [13] Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4):452-463.
- [14] Yang F, Zhang L, Huo XS, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1679-1689.
- [15] Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1):330-342.
- [16] Du Y, Kong G, You X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31):26302-26311.
- [17] Huang MD, Chen WM, Qi FZ, et al. Long non-coding RNA TUG1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of KLF2[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:165. doi: 10.1186/s12943-015-0431-0.
- [18] Xu WH, Zhang JB, Dang Z, et al. Long non-coding RNA URHC regulates cell proliferation and apoptosis via ZAK through the ERK/MAPK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(7):664-676.
- [19] Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7):621-629.
- [20] Pickard MR, Williams GT. The hormone response element mimic sequence of GAS5 lncRNA is sufficient to induce apoptosis in breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9):10104-10116.
- [21] Yu X, Li Z. Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 in tumor biology[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4):1953-1958.
- [22] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(107):ra8. doi: 10.1126/scisignal.2000568.
- [23] Tang J, Zhuo H, Zhang X, et al. A novel biomarker linc00974 interacting with KRT19 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1549. doi: 10.1038/cddis.2014.518.
- [24] Braconi C, Kogure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(47):4750-4756.
- [25] Mohamadkhani A. Long Noncoding RNAs in Interaction With RNA Binding Proteins in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(5):e18794. doi: 10.5812/hepatmon.18794.
- [26] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16):5366-5383.
- [27] Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment[J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(2):74-85.
- [28] Lv Q, Wang W, Xue J, et al. DEDD interacts with PI3KC3 to activate autophagy and attenuate epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13):3238-3250.
- [29] Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- $\beta$  promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5):666-681.
- [30] 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.
- [31] Geng YJ, Xie S L, Li Q, et al. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6):2119-2128.
- [32] Liu Q, Huang J, Zhou N, et al. lncRNA loc285194 is a p53-regulated tumor suppressor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(9):4976-4987.
- [33] Yao H, Liu N, Lin MC, et al. Positive feedback loop between cancer

- stem cells and angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016. [Epub ahead of print]
- [34] 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.
- [35] Zhang L, Yang F, Yuan JH, et al. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3):577-586.
- [36] Liu Q, Liu L, Zhao Y, et al. Hypoxia induces genomic DNA demethylation through the activation of HIF-1 $\alpha$  and transcriptional upregulation of MAT2A in hepatoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(6):1113-1123.
- [37] Yang F, Huo XS, Yuan SX, et al. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6):1083-1096.
- [38] Shi XM, Teng F. Up-regulation of long non-coding RNA Sox2ot promotes hepatocellular carcinoma cell metastasis and correlates with poor prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4):4008-4014.
- [39] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*, 2011, 29(3):1810-1816.
- [40] Yang Z, Zhou L, Wu LM, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5):1243-1250.
- [41] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):339-346.
- [42] Chen B, Yu M, Chang Q, et al. Mdig de-represses H19 large intergenic non-coding RNA (lincRNA) by down-regulating H3K9me3 and heterochromatin[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(9):1427-1437.
- [43] Ogasawara S, Komuta M, Nakashima O, et al. Accelerated expression of a Myc target gene Mina53, in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2010, 40(4):330-336.
- [44] Tang J, Jiang R, Deng L, et al. Circulation long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting tumorigenesis and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):4505-4515.
- [45] Huang X, Yuan T, Tschannen M, et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:319. doi: 10.1186/1471-2164-14-319.
- [46] Huang JL, Zheng L, Hu YW, et al. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(3):507-514.
- [47] Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2013:136106. doi: 10.1155/2013/136106.
- [48] Lempiäinen H, Couttet P, Bolognani F, et al. Identification of Dlk1-Dio3 imprinted gene cluster noncoding RNAs as novel candidate biomarkers for liver tumor promotion[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 131(2):375-386.
- [49] Hao K, Luk JM, Lee NP, et al. Predicting prognosis in hepatocellular carcinoma after curative surgery with common clinicopathologic parameters[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:389. doi: 10.1186/1471-2407-9-389.
- [50] Yang X, Xie X, Xiao YF, et al. The emergence of long non-coding RNAs in the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2):119-124.
- [51] Huang JF, Guo YJ, Zhao C, 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.
- [52] Liu CY, Lin HH, Tang MJ, et al. Vimentin contributes to epithelial-mesenchymal transition cancer cell mechanics by mediating cytoskeletal organization and focal adhesion maturation[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):2345-2349.
- [53] Nambiar DK, Rajamani P, Singh RP. Silibinin attenuates ionizing radiation-induced pro-angiogenic response and EMT in prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1):262-268.
- [54] Amit D, Tamir S, Birman T, et al. Development of targeted therapy for bladder cancer mediated by a double promoter plasmid expressing diphtheria toxin under the control of IGF2-P3 and IGF2-P4 regulatory sequences[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2011, 4(2):91-102.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 何运, 陈攀, 罗嘉, 等. 长链非编码RNA在肝癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(7):1069-1075. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.022

Cite this article as: He Y, Chen P, Luo J, et al. Long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma: recent research progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(7):1069-1075. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.022