

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.028>

长链非编码RNA调控肿瘤细胞凋亡的研究进展

梁亚雪 综述 唐圣松 审校

(南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度>200个核苷酸、通常不编码蛋白质的RNA。近年研究表明, lncRNA在肿瘤的发展过程中发挥抑癌或促癌作用, 参与细胞增殖、凋亡等过程。本综述简要介绍lncRNA的生物学功能及其调控细胞凋亡的研究进展。

[关键词] 长链非编码RNA; 细胞凋亡; 肿瘤

Progress of long non-coding RNA in regulating apoptosis of tumor cells

LIANG Yaxue, TANG Shengsong

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

Abstract Long non-coding RNA is a kind of RNA that is more than 200 nucleotides in transcript length and non-protein coding RNA. In the recent years, data have shown that lncRNA plays an important role in the development of tumor by suppressing or promoting cancer, and involves in regulating cell apoptosis and proliferation. This review briefly introduces the function of lncRNA, and summarizes progress of lncRNA in regulating apoptosis of tumor cells.

Keywords long non-coding RNA; apoptosis; tumor

1 长链非编码 RNA 的概述

1.1 长链非编码 RNA

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是一类转录本长度>200个核苷酸、不能编码蛋白质的功能性RNA。lncRNA通常由RNA聚合酶 II 转录, 经剪接加工而成熟。lncRNA的结构与mRNA类似, 具有5'帽子结构和3'多聚腺苷酸尾, 但其序列中无开放阅读框。反义asOct4pg5、BC200等例外, 它们具有功能却不被多聚腺苷酸化^[1-2]。

1.2 长链非编码 RNA 的生物学功能

lncRNA起初被认为是转录的噪音, 是RNA聚合酶 II 转录的副产物, 不具有生物学功能。然而, 近年越来越多的资料^[3]显示: lncRNA能以RNA的形式在表观遗传水平、转录水平、转录后水平等多种层次调控蛋白编码基因的表达。目前已经证实: lncRNA的生物学功能主要有(图1)^[4-6]: 1)在蛋白质编码基因上游启动子区转录形成的lncRNA, 通过抑制RNA聚合酶 II 的募集下调临近下游基因表达, 通过介导染色质重塑和组蛋白修饰激活下

收稿日期 (Date of reception): 2016-03-06

通信作者 (Corresponding author): 唐圣松, Email: tangss111@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省高校科技创新平台开放基金(09K072, 12K120)。This work was supported by Open Fund of Science and Technology Innovation Platform in Hunan Province (09k072, 12k120), P. R. China.

游基因的表达; 2)与蛋白编码基因转录本的碱基互补配对形成杂合双链, 阻止剪接体识别hnRNA的剪接位点, 干扰mRNA的剪切, 产生不同的剪切形式, 形成不同的剪切体; 3)与蛋白编码基因转录本形成互补双链, 在Dicer酶作用下产生内

源性siRNA, 调控基因的表达; 4)与特定蛋白质结合, 调节靶蛋白质的活性、改变靶蛋白的细胞定位、形成核酸蛋白复合体作为某些结构组分; 5)充当miRNA、piRNA等小RNA的前体分子; 6)吸附miRNA, 抑制miRNA的调控功能。

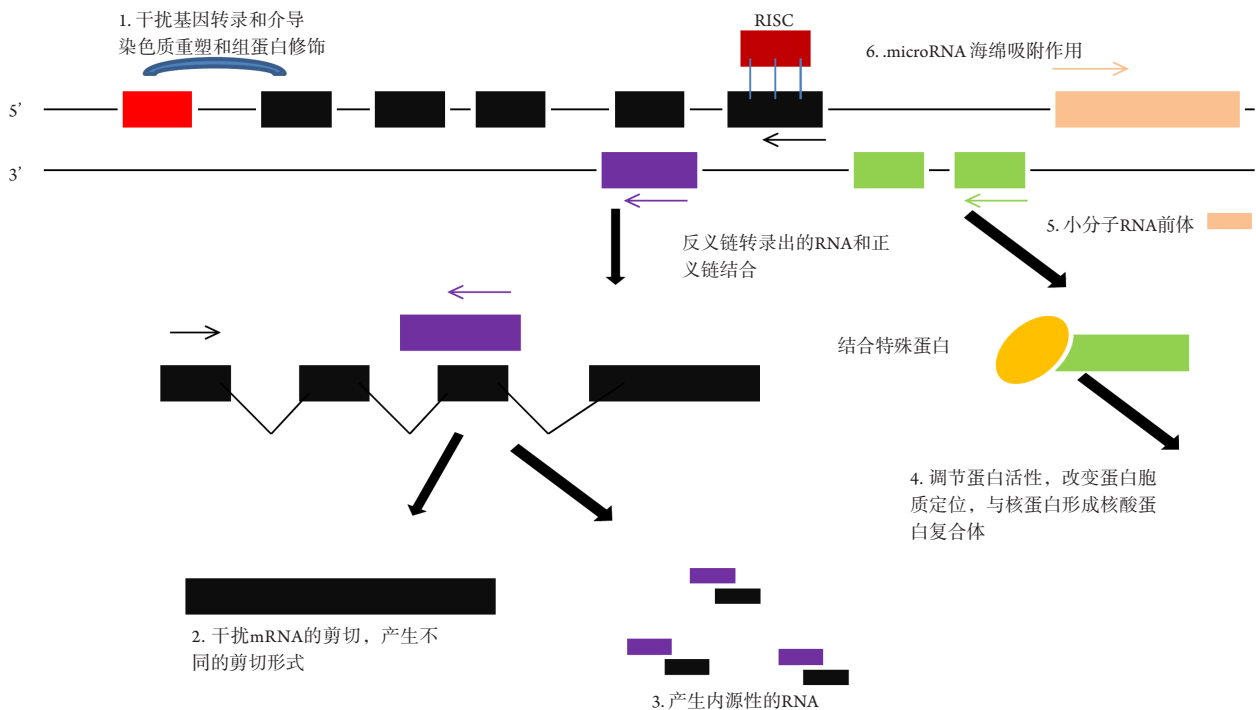


图1 lncRNA的生物学功能[改编自文献: 李艳丽, 张诗梦, 汪菊, 等. 长链非编码RNA在癌症中的研究进展. 自然杂志, 2014, 36(3): 192-201.]

Figure 1 Biological function of lncRNA [Adapted from reference: LI Yanli, ZHANG Shimeng, WANG Ju, et al. Progress of long noncoding RNA in cancer. Chinese Journal of Nature, 2014, 36(3): 192-201.]

2 lncRNA 对肿瘤细胞凋亡的调控作用

细胞凋亡(apoptosis), 又称程序性死亡(programmed cell death, PCD)是细胞损伤后主动死亡的一种方式, 涉及多基因活化、失活及其相互调控^[7]。研究^[8]显示: 肿瘤的发生不仅与细胞的异常增殖和分化有关, 也与细胞的凋亡异常有关。lncRNAs可通过不同的作用机制调控细胞凋亡基因, 调控肿瘤细胞的凋亡。

2.1 lncRNA H19

H19是第一个被发现的非编码RNA, 位于人11号染色体P15.5的母系基因, 全长2.3 kb, 含多聚腺苷酸的长片段非编码剪接体, 是胰岛素样生长因子2的印记基因的产物。H19在出生后大多数组织中停止表达, 而在组织再生及肿瘤形成过程

中重新被激活。Yang等^[9]用实时定量PCR检测发现H19基因在人胃癌细胞系和胃癌组织中的表达显著高于正常胃黏膜上皮细胞和癌旁组织, RNA免疫共沉淀结果显示: 上调H19的表达可抑制P53蛋白及p53的靶基因Bax的表达, 促进胃癌细胞增殖、抑制胃癌细胞凋亡。因此, 可以推断在胃癌中H19可以通过P53/Bax途径诱导肿瘤细胞凋亡。Matouk等^[10]研究发现: 体外肿瘤细胞系过表达HIF1-a可抑制p53基因的表达, 促进肿瘤细胞H19的表达; p53突变型细胞(无p53基因表达的肿瘤细胞)移植瘤H19的表达显著升高。提示: H19可能作为一种致癌基因通过HIF-a抑制抑癌基因P53的表达, 从而影响肿瘤的发生。Zhu等^[11]研究显示: 转染si-HOTAIR后卵巢癌细胞细胞株凋亡率明显增加, 诱导细胞生长周期发生G0/G1和S期阻滞, G2期增加, 进一步分析发现敲出HOTAIR激活细胞凋亡反

应中线粒体释放的caspase-3和caspase-9活性, 促进细胞凋亡。近年研究发现: H19的外显子可转录出一个高度保守的miRNA分子——miRNA-675, 人结肠癌、胰腺癌、浆液性子宫内膜癌和子宫内膜癌肉瘤miRNA-675高表达。Cai等^[12]认为H19是以miR-675的pri-miRNA发挥功能。张航等^[13]研究显示高表达miR-675-5p可抑制人食管鳞癌细胞凋亡, miR-675-5p的靶基因是REPS2, 高表达miR-675-5p能在转录后水平下调REPS2蛋白。Grbesa等^[14]研究发现过表达REPS2可抑制RAC1/CDC42信号转导, 导致下游转录因子NF- κ B失活, REPS2也可直接结合NF- κ B发挥抑制作用, 诱导细胞凋亡。miR-675-5p可上调RAC1, CDC42蛋白的表达。提示: miR-675-5p可抑制REPS2的表达、激活RAC1/CDC42信号转导和NF- κ B, 抑制食管鳞癌细胞凋亡。

2.2 lincRNA HOTAIR

HOTAIR是一个具有反式调控作用的非编码RNA, 位于人类染色体12p13.13区域HOX基因家族HOXC11基因的反义链, 全长6 232 bp, 首先在成人成纤维细胞中发现。Kim等^[15]研究发现: HOTAIR高表达与胰腺癌细胞侵袭性正相关。敲除胰腺癌细胞Pancl和L3.6pL的HOTAIR, 可明显减缓癌细胞增殖、改变细胞周期、诱导癌细胞凋亡。Li等^[16]研究发现: HOTAIR能诱导喉癌Hep-2细胞PTEN基因启动子的甲基化, 沉默PTEN基因的表达。PTEN作为Akt通路上游重要的抑癌基因, 可阻断Akt通路的活化。HOTAIR能通过甲基化PTEN激活Akt, 促进其下游基因FOXO1的表达, 抵抗肿瘤细胞凋亡。Teodoro等^[17]研究发现: 在血管瘤中HOTAIR抑制PTEN基因激活Akt通路, 抑制其下游蛋白P53的活性, 促进Bcl-2, 抑制Bax的表达, 抵抗肿瘤细胞凋亡。Rinn等^[18]研究发现: 在胆囊癌细胞中HOTAIR可以作为MiR-130a的靶分子, MiR-130a与它结合, 通过下调MiR-130a导致PTEN基因的下调, 进而可以激活Akt信号通路影响肿瘤细胞。因此, 我们可以推断在肿瘤细胞中HOTAIR可以通过PTEN/AKT通路调控细胞凋亡。Lee等^[19]研究显示: 转染si-HOTAIR后胃癌细胞株KATO III凋亡率明显增加, 诱导细胞生长周期发生G0/G1期停滞, 进一步分析发现敲出HOTAIR抑制DNA修复功能的聚腺苷酸二磷酸核糖多聚酶1活性, 激活细胞凋亡反应中线粒体释放的caspase-3和caspase-7活性, 促进细胞凋亡。

2.3 lincRNA P21

LincRNAP21是亚型基因间长链非编码RNA,

位于人类染色体6P21.2的P21基因的反义链, 全长3.1 kb, 是细胞周期依赖蛋白激酶抑制物家族的重要成员之一。Huarte等^[20]研究显示: 通过基因芯片筛选出LincRNA-p21、lincRNA-Mkl1、Cdkn1a是P53依赖的转录通路中的关键组成部分。进一步分析发现LincRNA-P21是DNA损伤时受P53直接转录调控的靶基因, 并参与DNA损伤下的P53诱导的凋亡反应。进一步深入研究发现是LincRNA P21与hnRNP-k(核糖蛋白)的780 nt的5'端相结合形成复合物, 从而引导hnRNP-k定位p53基因的启动子区, hnRNP-k, p53和靶基因部分重叠的相互作用使p53基因的表达基因表达下调, 从而促使P53蛋白特异性抑制Bcl-2的作用减弱, 从而促进细胞凋亡。因此, 可以推断LincRNA-p21可以通过p53/Bcl-2途径诱导肿瘤细胞凋亡。Tran等^[21]研究发现: 在HEK293细胞中肿瘤抑制因子ING1b绑定在LincRNA P21的启动子促进其表达, 进而激活caspase9和caspase3促进肿瘤细胞的凋亡。因此, 可以推断在HEK293细胞中ING1b促进LincRNA P21转录进而诱导细胞凋亡。目前关于lincRNA-p21如何抑制特定定位点的机制存在多种假设, 包括: 1)lincRNA-p21可能借碱基互补配对诱导某蛋白复合体至特定定位点; 2)lincRNA-p21可能通过形成DNA-DNA-RNA三聚螺旋结构起作用; 3)lincRNA-p21可能通过改变DNA结合蛋白的结合特异性, 影响其结合目标, 其具体的作用机制仍需要进一步明确。

2.4 lincRNA MALAT-1

肺腺癌转移相关转录本MALAT-1, 位于染色体11q13, 长约8.7 kb。主要在细胞核内发生作用, 它在多种物种中具有保守性。MALAT1在人类正常组织及多种肿瘤(如肺癌, 乳腺癌, 结肠癌, 肝癌和宫颈癌)均有表达, 在非小细胞肺癌中过表达最为明显。Hu等^[22]研究发现: 在食管鳞状细胞癌中敲除MALAT1会抑制细胞的增殖、迁移, 使细胞周期发生G2/M期阻滞, 导致细胞凋亡; 下调MALAT1表达会激动活ATM-CHK2通路, 引起细胞生长周期阻滞。Guo等^[23]研究发现: 抑制人子宫颈鳞癌细胞CaSki中MALAT1表达后, 细胞凋亡标志物caspase-3和caspase-8的基因表达明显上调, 抗凋亡基因bcl-2和bcl-xL表达下调, 可诱导bax基因表达显著上调, 促进肿瘤细胞的凋亡。Tripathi等^[24]研究发现: 在骨肉瘤U2OS细胞中MALAT-1作为P53基因信号通路的一个电位介, 参与P53的第二个基因的沉默, 使P53失活。BaX是P53的下游

靶基因, P53的失活将降低BaX的表达水平进而促进细胞的凋亡。因此, 推测在人子宫颈鳞癌细胞CaSki中MALAT-1可以通过细胞凋亡抑制基因促进细胞的凋亡。尹越等^[25]研究发现: 在食管癌中MALAT1和NF- κ B分别高表达且与食管癌的分化程度, 淋巴结转移, TNM分期相关。PEARSON相关分析结果显示: MALAT1和NF- κ B之间存在正相关关系。胡力文等^[26]研究发现: 过表达MALAT1促进细胞G2/M期细胞阻滞以及细胞凋亡。NF- κ B作为一个重要的转录因子参与肿瘤的转移, 扩散增殖以及抑制凋亡; 凋亡相关基因caspase-3、Bcl-2均为NF- κ B的下游基因。提示: 在食管癌中MALAT1可能通过NF- κ B调控细胞的凋亡, 需要进一步深入的研究。

2.5 lncRNA MEG3

MEG3是一种抑癌基因, 位于人类染色体14q32.3, 长约1.6 kb, 只在母源性基因上表达。Liu等^[27]研究显示: 通过比较肺癌细胞A549与耐药株A549/DDP发现MEG3在A549/DDP细胞株中表达低于A549细胞株约61倍, 在A549/DDP细胞株中转染MEG3后, 细胞的凋亡水平显著上升, 同时P53表达显著升高, Bcl-x的表达显著降低, 从而诱导细胞凋亡。Lu等^[28]研究显示: 在低表达MEG3的非小细胞肺癌组织和细胞系中上调MEG3, P53表达显著升高。因此, 可以推断在肺癌和非小细胞肺癌中, 过表达的MEG3可以通过P53途径以及Bcl-xl途径诱导肿瘤细胞凋亡。Wang等^[29]研究发现: 在肾癌786-0细胞系中高表达的MEG3抑制Bcl-2和procaspase-9蛋白的表达; 同时提高caspase-9蛋白的表达以及促进细胞色素c的释放, 因此, 可以推断MEG3可能是通过激活线粒体途径诱导肾癌786-0细胞的凋亡。Tan等^[30]研究显示: 在骨肉瘤细胞U2OS中MEG-3能够通过P53激活下游靶基因GDF-15促进细胞凋亡。GDF-15是TGF- β 生长分化因子家族的一个远支成员, 其基因启动子序列存在P53的结合位点, P53可以与其结合, 诱导GDF-15表达, 促进肿瘤细胞凋亡的作用。Ying等^[31]研究发现: 膀胱细胞癌变后胞内的自噬作用增强, 并且这种功能的改变与肿瘤细胞的增殖加强有关, 而导入外源MEG3基因可以抑制这种自噬作用, 从而诱导细胞凋亡。但还需进一步深入研究吞噬与凋亡之间到底有什么联系机制。

2.6 其他的 lncRNA 在肿瘤细胞中的凋亡

李丹等^[32]研究显示: 用顺铂处理肝癌细后

lncRNA HULC高表达, 凋亡有一定程度的抑制; 在HepG2细胞系中敲出HULC后, 在低剂量的顺铂(10 μ M)下调亡没有明显差异, 而在高剂量(40 μ M)作用下凋亡率则明显升高。表明在肝癌细胞中HULC能够促进细胞逃避凋亡而存活。Zhao等^[33]研究发现: HULC高表达细胞组LC3-II/I的比值随着时间延长逐渐升高, 相对于对照组。进一步发现高表达的HULC可以通过激活自我吞噬作用减少细胞的凋亡。提示: HULC在自我吞噬和凋亡中扮演一转换角色, 但是在癌症细胞中自我吞噬与凋亡之间的联系机制尚不清楚, 有待进一步研究。王颖等^[34]研究发现: 通过流式细胞术检测显示在SGCC7901/ADR胃癌细胞中下调lncRNA DMTF1V4 72 h后Bcl-2的表达水平显著下降而Bax的表达水平显著上调, Bcl-2/Bax比例下降, 显著增加了SGCC7901/ADR细胞的凋亡。徐伟华等^[35]研究显示: 在肝癌组织中高表达的lncRNA URHC可以抑制下游基因ZAK的表达, 从而抑制ERK1/2的磷酸化, 最终使下游ERK/MAPK信号通路失活。MAPK失活则引起BaX的蛋白水平及caspase 3蛋白水平的下调, 从而抑制细胞凋亡。URHC到底是通过那种机制调控ZAK表达, 目前仍不清楚, 还需要进一步的研究。

3 小结与展望

人类基因组约含有30亿对碱基对, 编码蛋白质的核酸序列只占1.5%, 大部分的基因都转录成非编码RNA, 远比编码蛋白质的信使RNA多很多, 在细胞中发挥着广泛而关键的分子调控作用, 又因其特异性表达及调节, lncRNAs将成为调控基因表达的一种新途径。然而许多观点尚未被完全证实, 因此, 需要进一步评估其在肿瘤生物学中的效应。细胞凋亡是细胞损伤后主动死亡的一种方式, 涉及多基因活化、失活及其相互调控。越来越多的凋亡相关lncRNAs先后被发现, 但目前对于lncRNAs参与影响肿瘤细胞的凋亡作用的研究还处于初始阶段。因此, 还需要进一步对lncRNAs调控肿瘤细胞凋亡机制进行深入研究。

参考文献

1. Novikova IV, Hennelly SP, Tung CS, et al. Rise of the RNA machines: exploring the structure of long non-coding RNAs[J]. J Mol Biol, 2013, 425(19): 3731-3746.

2. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
3. 陈晓敏, 张栋栋, 骆健俊, 等. 长非编码RNA研究进展[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(10): 997-1009.
CHEN Xiaomin, ZHANG Dongdong, LUO Jianjun, et al. Research progress of long non-coding RNA[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2014, 41(10): 997-1009.
4. Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494-1504.
5. 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(6): 756-769.
6. Johnsson P, Ackley A, Vidarsdottir L, et al. A pseudogene long-noncoding-RNA network regulates PTEN transcription and translation in human cells[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(4): 440-446.
7. 李娜, 高俊岩, 刘敏. 细胞凋亡和肿瘤的关系研究进展[J]. *当代医学*, 2009, 15(16): 13-14.
LI Na, GAO Junyi, LIU Min. Research progress on the relationship between cell apoptosis and tumor[J]. *Contemporary Medicine*, 2009, 15(16): 13-14.
8. 欧阳高亮, 李祺福, 洪水根, 等. 细胞凋亡与肿瘤的发生发展和治疗[J]. *国外医学: 肿瘤学分册*, 2000, 27(5): 266-268.
OUYANG Gaoyang, LI Qifu, HONG Shuigen, et al. The development and treatment of apoptosis and cancer[J]. *Foreign Medical Sciences: Cancer Section*, 2000, 27(5): 266-268.
9. Yang F, Bi J, Xue X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells[J]. *FEBS J*, 2012, 279(17): 3159-3165.
10. Matouk IJ, Mezan S, Mizrahi A, et al. The oncofetal H19 RNA connection: hypoxia, p53 and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803(4): 443-451.
11. Zhu Z, Song L, He J, et al. Ectopic expressed long non-coding RNA H19 contributes to malignant cell behavior of ovarian cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10082-10091.
12. Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor[J]. *RNA*, 2007, 13(3): 313-316.
13. 张航. Hsa-miR-675-5p在食管鳞癌中的表达及其功能机制研究[D]. 长沙: 中南大学; 2013.
ZHANG Hang. The expression and function study of has-miR-675-5P in esophageal squamous cell carcinoma[D]. Changsha: Central South University; 2013.
14. Grbesa I, Ivkic M, Pegan B, et al. Loss of imprinting and promoter usage of the IGF2 in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2006, 238(2): 224-229.
15. 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.
16. Li D, Feng J, Wu T, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 64-70.
17. Teodoro JG, Evans SK, Green MR. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(11): 1175-1186.
18. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311-1323.
19. Lee NK, Lee JH, Park CH, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes carcinogenesis and invasion of gastric adenocarcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(2): 171-178.
20. Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142(3): 409-419.
21. Tran UM, Rajarajacholan U, Soh J, et al. LincRNA-p21 acts as a mediator of ING1b-induced apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1668.
22. Hu L, Wu Y, Tan D, et al. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 7.
23. Guo F, Li Y, Liu Y, et al. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(3): 224-229.
24. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3): e1003368.
25. 尹越, 张墨玥, 牟笑, 等. 肺腺癌转移相关转录子-1和核因子-核因在食管鳞癌组织中的表达及其相关性[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2014, 24(2): 129-133.
YI Yue, ZHANG Zhaoyue, MOU Xiao, et al. Expressions and correlations of lincRNA MALAT-1 and NF-κB in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Jiangsu University: Medicine Edition*, 2014, 24(2): 129-133
26. 胡力文. MALAT1在食管癌发生中的作用与机制研究及其与食管癌易感性的关联分析[D]. 重庆: 第三军医大学; 2015.
HU Liwen. Role of long noncoding RNA MALAT1 in esophageal squamous cell carcinoma and association analysis of its copy number variation with esophageal cancer susceptibility[D]. Chongqing: Third Military Medical University; 2015.
27. Liu J, Wan L, Lu K, et al. The Long Noncoding RNA MEG3 Contributes to Cisplatin Resistance of Human Lung Adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0114586.

28. Lu KH, Li W, Liu XH, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 461.
29. Wang M, Huang T, Luo G, et al. Long non-coding RNA MEG3 induces renal cell carcinoma cells apoptosis by activating the mitochondrial pathway[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2015, 35(4): 541-545.
30. Tan M, Wang Y, Guan K, et al. PTGF-beta, a type beta transforming growth factor (TGF-beta) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(1): 109-114.
31. Ying L, Huang Y, Chen H, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer[J]. Mol Biosyst, 2013, 9(3): 407-411.
32. 李丹. 非编码RNA HULC促进细胞增殖、迁移及侵袭的生物学作用及分子机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院; 2010.
- LI Dan. Biological function and molecular mechanism of non-coding RNA HULC in promoting cell proliferation, migration and invasion[D]. Beijing: Peking Union Medical College; 2010.
33. Zhao Y, Guo Q, Chen J, et al. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation[J]. Oncol Rep, 2014, 31(1): 358-364.
34. 王颖. 长链非编码RNA DMTF1v4(NR_024549)在胃癌多药耐药中的作用及机制研究[D]. 西安: 第四军医大学; 2012.
- WANG Ying. Function and mechanisms of lncRNADMTF1v4 (NR_024549) in development of multidrug resistance of gastric cancer[D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University; 2012.
35. 徐伟华. 长链非编码RNA URHC在肝癌细胞增殖与凋亡中的作用及机制研究[D]. 西安: 第四军医大学; 2014.
- XU Weihua. The Function and Mechanism of Long Non-coding RNA URHC on Cell Proliferation and Apoptosis in Human Hepatoma Cells[D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University; 2014.

本文引用: 梁亚雪, 唐圣松. 长链非编码RNA调控肿瘤细胞凋亡的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 675-680. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.028

Cite this article as: LIANG Yaxue, TANG Shengsong. Progress of long non-coding RNA in regulating apoptosis of tumor cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(5): 675-680. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.028