

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.028>

长链非编码 RNA 在膀胱癌诊治中的前景

程立明, 王璐, 王宏磊 综述 徐万海 审校

(哈尔滨医科大学附属第四医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 膀胱癌是最常见的泌尿系恶性肿瘤之一, 复发率高, 预后差, 严重危害人类健康。在膀胱癌的机制研究上, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在膀胱癌的发生、发展中起重要作用, 有望成为早期诊断标志物和治疗新靶标。

[关键词] 长链非编码RNA; 生物学标志物; 膀胱癌

Prospect of long non-coding RNA diagnosis and treatment of in bladder cancer

CHENG Liming, WANG Lu, WANG Honglei, XU Wanhai

(Department of Urinary Surgery, Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Bladder cancer is one of the most common urinary malignancies with a high recurrence rate, poor prognosis, and serious risk to human health. In the study on the mechanism of bladder cancer, it has been found that long non-coding RNA plays an important role in the occurrence and development of bladder cancer, which is expected to be an early diagnostic marker and a new therapeutic target.

Keywords long non-coding RNA; biomarker; bladder cancer

膀胱癌是全球第10大最常见的癌症, 每年约有55万例新发膀胱癌患者病例和20万的死亡病例^[1]。膀胱癌是我国泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 每年新发病例约8.1万, 同时死亡病例约3.3万, 严重威胁着人们的身体健康^[2]。因此, 探究膀胱癌的发生、发展机制, 探寻其早期诊断的标志物, 发现新的治疗靶标十分迫切。在膀胱癌的研究中, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)一直以来被忽视和低估。

1 LncRNA 与膀胱癌

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)已成为基因表达最重要的调节因子, 是肿瘤发生、发展的重要介质^[3-4]。而lncRNA是一类特殊的ncRNA, 其定义是从基因组非蛋白质编码区转录的、长度大于200 nt的转录本^[5]。它们的失调可以促进膀胱组织中肿瘤的形成、发展和转移, 表明它们在癌变过程中起至关重要的作用^[6]。在膀胱癌中, 几乎

所有异常表达的lncRNA都与组织学分级相关, 并且很可能是淋巴结转移的生物学标志物^[7]。因此, 通过对膀胱癌相关lncRNA的研究有助于阐明膀胱癌发生、发展机制。目前关于膀胱癌与lncRNA的

研究很多, 其作用机制非常复杂, 本文对lncRNA的研究进展进行了综述, 发现lncRNA既可以作为促癌因子亦可作为抑癌因子发挥作用(表1)。

表1 LncRNA与膀胱癌
Table 1 LncRNA and bladder cancer

名称	作用	在膀胱癌中表达	主要作用方式
UCA1	促癌	上调	促进增殖、转移、化疗抗性
ZEB1-AS1	促癌	上调	促进增殖、转移
FOXD2-AS1	促癌	上调	促进增殖、转移、化疗抗性
SNHG16	促癌	上调	促进增殖, 抑制凋亡
PEG10	促癌	上调	促进增殖、转移
DANCR	促癌	上调	促进增殖、转移
HOXD-AS1	促癌	上调	促进增殖
GAS6-AS2	促癌	上调	促进增殖、转移
LIN00612	促癌	上调	促进增殖、转移
MEG3	抑癌	下调	抑制增殖, 促进凋亡
NBAT1	抑癌	下调	抑制活性、侵袭性
miR143HG	抑癌	下调	抑制增殖、转移
lnc-LBCS	抑癌	下调	促进化疗敏感性
HCG22	抑癌	下调	抑制增殖、转移
HCG18	抑癌	下调	抑制增殖、转移

2 促癌 lncRNA

2.1 UCA1

尿沉淀物中循环尿路上皮癌抗原1(urothelial cancer associated 1, UCA1)基因定位在19p13.12染色体区域, 在其3个外显子中包含多个终止密码子, 缺乏保守的开放阅读框来编码任何功能性多肽。UCA1在人类许多恶性肿瘤中被激活并过表达, 包括膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝细胞癌、胃癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、黑素瘤和食道鳞状细胞癌^[8]。研究^[9-10]表明: UCA1在膀胱癌中高表达, 并可促进膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化, 从而促进了膀胱癌的发展和转移。UCA1诱导膀胱癌细胞发生化疗耐药性^[11-12], UCA1通过激活转录因子cAMP反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)来发挥化疗抗性作用^[11], 这降低了化疗的治疗效果。与肌层浸润性膀胱癌相比, 非肌层浸润性膀

胱癌中UCA1的表达上调更显著, UCA1的表达缺失可以作为非肌层浸润性膀胱癌治疗进展为侵袭性疾病阶段的独立预后因素, UCA1的缺失可导致非肌层浸润性膀胱癌患者治疗后更高的疾病复发率和更大的进展风险^[13]。已有报道^[14]指出UCA1可海绵化多种肿瘤中抑制性的微RNA, 从而促进肿瘤进展, 这其中也包括膀胱癌。综上, UCA1有望成为膀胱癌非侵入性诊断标志物, 检测UCA1的表达水平将有助于膀胱癌的诊治, 针对膀胱癌的侵袭和转移提供潜在治疗靶点。UCA1在膀胱癌化疗耐药上发挥重要作用, 提示UCA1可能是膀胱癌化疗的潜在治疗靶点, 为膀胱癌化疗耐药的患者找到新的诊疗策略。

2.2 ZEB1-AS1

Gao等^[15]研究发现: lncRNA锌指E-盒结合同源异形盒1-反义链1(Zinc finger E-box binding homeobox 1 antisense 1, ZEB1-AS1)在膀胱癌组

织样本中显著上调, 且高级别膀胱肿瘤比低级别肿瘤上调更显著。ZEB1-AS1能够促进膀胱癌的增殖、迁移和侵袭。敲低ZEB1-AS1可抑制膀胱癌肿瘤细胞迁移、侵袭和转移。研究^[16]表明ZEB1-AS1还能够诱导膀胱癌的转移。ZEB1-AS1与膀胱癌的较高组织学分级和TNM分期呈正相关。ZEB1-AS1的下调可诱导膀胱癌细胞凋亡^[17]。由此可见, ZEB1-AS1在膀胱癌进展和转移中发挥重要作用, 对其作用机制的阐明将有助于膀胱癌的诊断、及其病理分期、转移、复发的监测, 并可帮助判断膀胱癌的恶性程度, 有望为晚期膀胱癌的临床治疗提供新的靶点, 成为膀胱癌预后和治疗的新型分子生物学标志物。

2.3 FOXD2-AS1

作为癌症相关的lncRNA, FOXD2相邻反链RNA 1(FOXD2 adjacent opposite strand RNA 1, FOXD2-AS1)位于染色体1p33上, 转录长度为2 527个核苷酸。FOXD2-AS1在多种恶性肿瘤中异常表达, 如膀胱癌、胃癌、肺癌、结肠直肠癌、鼻咽癌、食道癌、肝癌、甲状腺癌和皮肤癌等。FOXD2-AS1的失调与致癌性、总生存期、无疾病生存期、预后以及肿瘤进展均相关^[18]。Su等^[19]研究发现: FOXD2-AS1在膀胱癌中显著高表达, 可促进膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭, 与肿瘤分期、复发和预后不良有关。Akt通路在膀胱癌的生长和复发中起至关重要的作用, 而FOXD2-AS1正是通过对Akt通路的调节来发挥作用。另有研究^[20]发现: 在吉西他滨耐药的膀胱癌细胞中, FOXD2-AS1的表达显著上调, 敲低FOXD2-AS1可抑制耐药基因的表达, 以此可抑制膀胱癌细胞对于吉西他滨的耐药性。进一步深入研究FOXD2-AS1在Akt通路中的调节机制和化疗耐药的机制, 将为膀胱癌的治疗提供新的治疗理论依据和方法, 从而改善耐药患者的预后。

2.4 SNHG16

LncRNA小核RNA宿主基因16(small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)是侵袭性神经母细胞瘤中表达的ncRNA, 它也作为一种癌基因在多种癌症中促进肿瘤的发生和发展。Feng等^[21]研究发现: SNHG16在膀胱癌患者的膀胱癌细胞和血浆中上调, 抑制SNHG16可抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进凋亡。SNHG16高表达的患者预后差, 它可以在表观遗传上沉默基因p21的表达, 促进膀胱癌的增殖^[22]。Peng等^[23]研究表明:

过表达SNHG16可抑制膀胱癌凋亡, 促进膀胱癌上皮-间充质转化。由此可见, SNHG16在膀胱癌的发生及发展中起重要作用, 可作为膀胱癌的预后指标。针对SNHG16进行干预有助于推迟膀胱癌的进展, 为膀胱癌治疗和检测提供新靶点。

2.5 PEG10

LncRNA PEG10(paternally expressed 10, NONCODE Gene ID:NONHSAG048235)位于人类7号染色体上。Jiang等^[24]研究发现: PEG10在膀胱癌中高表达, 可促进癌细胞活性、迁移和侵袭和增殖。Liang等^[25]研究发现: PEG10增强了Wnt/ β 和JNK信号通路的活性, 从而发挥其致癌作用。由此可见PEG10在膀胱癌的发展、转移中作为致癌RNA发挥重要作用, 阐明PEG10的作用机制对膀胱癌的治疗具有重要意义。监测PEG10有助于判断膀胱癌的进展程度, 为膀胱癌治疗提供了新靶点。

2.6 DANCER

分化拮抗非蛋白质编码RNA(differentiation antagonizing non-protein coding RNA, DANCER)是一种新型lncRNA。Zhan等^[26]发现: DANCER在膀胱癌中显著上调, 敲低DANCER则抑制膀胱癌细胞的恶性表型和上皮-间充质转化, 过表达DANCER与更高的组织学分级和较晚的TNM分期呈正相关, DANCER主要分布在细胞质中, 可正向调节Musashi RNA结合蛋白2(MSI2)的表达, 从而促进膀胱癌细胞的恶性表型。伴淋巴转移的膀胱癌患者的预后很差, 有研究^[27]发现: DANCER在淋巴结转移的膀胱癌病例组织中上调显著, DANCER通过LRPPRC介导的mRNA稳定机制诱导膀胱癌的淋巴转移和增殖。综上所述, DANCER在膀胱癌细胞中起着重要的调节作用, 促进膀胱癌进展和淋巴转移, 发挥致癌作用。DANCER可作为膀胱癌的潜在诊断生物学标志物和治疗靶点, 并可作为淋巴转移性膀胱癌临床干预的有效靶点。

2.7 HOXD-AS1

HOXD簇反义RNA 1(HOXD-AS1)是从HOXD簇转录而来的, 其基因位于人类染色体2q31.1的HOXD1和HOXD3基因之间。它在膀胱癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肝癌、黑色素瘤中高表达^[28], 其高表达与膀胱癌的肿瘤大小、组织学分级和淋巴结转移显著相关。敲低HOXD-AS1可抑制细胞增殖和迁移, 并促进细胞凋亡^[29]。HOXD-AS1

是膀胱癌发生、发展的关键因素, 因此对其研究势必会为膀胱癌提供新的治疗靶标(表1)。

3 抑癌 lncRNA

3.1 MEG3

母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)是膀胱癌中异常表达的lncRNA之一。Liu等^[30-31]研究发现: 在膀胱尿路上皮癌中, lncRNA MEG3表达水平下调, 且MEG3的低表达可能与膀胱癌严重的组织学分级、病理分期和转移相关, 过表达MEG3则可抑制癌细胞增殖、延缓细胞周期、促进细胞凋亡。在Huang等^[32]的研究中, MEG3明显抑制了膀胱癌细胞的侵袭性, 减弱了裸鼠肺中T24T细胞(一种源自T24细胞的细胞系)的转移能力; 进一步研究证实MEG3通过负调节c-Myc, 从而抑制膀胱癌细胞的侵袭性。这些发现有助于了解膀胱癌细胞侵袭的机制, 还揭示了将MEG3用作预防和治疗浸润性膀胱癌的潜力。Feng等^[33]研究发现: 过表达MEG3的膀胱癌细胞显示出更弱的迁移和侵袭能力, 并使膀胱癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性增加。MEG3在人膀胱癌细胞系中显著抑制自噬的激活, 而当MEG3下调时激活自噬, 促进膀胱癌的细胞增殖^[34]。综上, MEG3在膀胱癌中从多个方面发挥重要抑癌作用, 膀胱癌的治疗核心之一是阐明其浸润和转移的分子机制, MEG3恰恰可以抑制膀胱癌的转移, 它在抑制膀胱癌细胞侵袭性上发挥了关键作用, 也在预防和治疗浸润性膀胱癌上表现出巨大潜力。检测MEG3的表达也有望成为判断膀胱癌预后的标准之一。阐明MEG3的作用机制对膀胱癌的化疗耐药具有指导意义, 可为膀胱癌的靶向治疗提高新的理论基础。

3.2 NBAT1

LncRNA神经母细胞瘤相关转录因子1(neuroblastoma-associated transcript 1, NBAT1)位于第6号染色体。NBAT1在膀胱癌中低表达, 它的上调抑制了癌细胞的细胞活性和侵袭性, NBAT1还可通过特定的miRNA和细胞因子信号抑制因子6(suppressor of cytokine signaling 6, 细胞因子信号抑制因子6)来抑制细胞恶性表型^[35]。因此, 对NBAT1的研究有助于阐明膀胱癌发生机制, NBAT1的低表达与膀胱癌的进展和转移密切相关。对其研究将为膀胱癌提供一种新的治疗靶点。

3.3 MiR143HG

LncRNA miR143HG在肝癌的发生和发展中起抑制作用^[36], 同样, 它在膀胱癌中也表现为抑癌作用。研究^[37]发现: miR143HG在膀胱癌组织中的表达显著下调, 它的过表达抑制了细胞增殖及细胞周期进程, 并减弱膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力, 抑制膀胱癌进展。综上, 检测miR143HG的表达水平有助于膀胱癌的诊断、治疗、预后判断。为膀胱癌的靶向治疗提高潜在新方法。

3.4 Lnc-LBCS

肿瘤的化疗耐药性和复发仍然是膀胱癌临床干预中的核心挑战, 肿瘤干细胞在肿瘤起始、化疗抗性和复发中发挥重要作用。Chen等^[38]鉴定了一种膀胱癌干细胞(bladder cancer stem cell, BCSC)相关的lncRNA, 称为lnc-LBCS, 它在BCSC中明显下调, 与膀胱癌患者的肿瘤分级、化疗反应和预后相关, 进一步实验证实lnc-LBCS通过抑制BCSC自我更新来促进膀胱癌的化疗敏感性。作为一种新型调节因子, lnc-LBCS在BCSC的自我更新和化学抗性中起重要的肿瘤抑制作用, 有助于减弱肿瘤发生和增强化疗敏感性。Lnc-LBCS为解决膀胱癌化疗耐药性提供了新的潜在治疗靶标。相信随着对lnc-LBCS的进一步研究, 将有助于阐明膀胱癌耐药机制。

3.5 HCG22

Jiang等^[39]研究证实: lncRNA HLA复合物组22(HLA complex group 22, HCG22)在膀胱癌样本中呈现低表达, 而低表达的HCG22与膀胱癌患者低的总生存率密切相关; 研究者还在2个代表性的膀胱癌细胞系(J82和T24)中进行了功能实验, 发现HCG22可抑制细胞增殖、迁移和上皮-间充质转化, 从而抑制膀胱癌进展, 有望成为膀胱癌治疗新靶点。

3.6 HCG18

Xu等^[40]研究发现: lncRNA HCG18在膀胱癌中显著下调, HCG18通过与Notch信号通路关键因子1(one of the core factors of the NOTCH signaling pathway, NOTCH1)的相互作用, 抑制膀胱癌的细胞增殖和迁移。近年来, NOTCH信号通路在人类恶性肿瘤中被广泛研究, NOTCH信号转导途径的失活与膀胱癌的发生具有相关性。NOTCH1是NOTCH信号通路的核心因子之一, 在膀胱癌中发挥重要作用, 对HCG18的研究有望进一步阐释NOTCH信号转导途径在膀胱癌中的作用机制, 同

时也有望成为膀胱癌潜在生物标志物和治疗靶点。

4 结语

膀胱癌具有高发病率、易复发的特点, 目前膀胱癌的诊断主要依赖于膀胱镜和尿脱落细胞检测, 尚无简单易行且高效的诊断方法。因此迫切需要研究膀胱癌的发生、发展和复发等的机制。许多 lncRNA 在膀胱癌中异常表达, 并与膀胱癌的发生、发展密切相关。lncRNA 种类繁多且功能复杂, 其具体作用机制尚未研究透彻, lncRNA 通过转录、转录后或表观遗传学水平上的不同机制调节基本的生化和细胞过程。研究^[41]发现: lncRNA 在膀胱癌中可作为 miRNA 的内源竞争 RNA 发挥其抑癌或促癌作用, 如 lncRNA GAS6-AS2 在膀胱癌组织中高表达, 通过海绵化 miR-298 来促进膀胱癌细胞的增殖和转移。lncRNA LIN00612 通过竞争性海绵化 miR-590 来上调 PHD 指蛋白 (PHF14) 基因的表达, 促进膀胱癌细胞上皮-间充质转化, 增强癌细胞的增殖和侵袭能力^[42]。lncRNA 与 miRNA 相互作用后, 共同调节靶基因的表达, 从而影响膀胱癌的发生、发展。lncRNA 还可以与转录因子相互作用以干扰转录, 也可作为支架, 直接与蛋白质相互作用, 调节蛋白质活性, 改变蛋白质定位, 或影响蛋白质的结构或组织作用。lncRNA 可以招募染色质修饰剂来改变染色质修饰水平, 进而影响基因的表达, 同时可以直接与 mRNA 相互作用来抑制翻译, 调节选择性剪接模式或影响 mRNA 的稳定性^[28]。近几年, lncRNA 的研究已取得显著进展, 如何实现对促癌 lncRNA 的抑制, 以及如何提高抑癌 lncRNA 的表达可能是未来治疗膀胱癌的一个方向, 也有学者着重于“人工装置”的研究, 如 Xie 等^[43]构建了人工长链非编码 RNA-alncRNA, 并鉴定了它们对膀胱癌细胞系的治疗作用, 结果显示: alncRNA 具有抗肿瘤调节因子的作用, 其同步实现膀胱癌细胞中的转录和转录后调节。这为膀胱癌的治疗提供了一种新颖的策略和方法。虽然近年来对膀胱癌相关 lncRNA 的研究很广泛, 但是由于其种类繁多、机制复杂, 并没能完全阐释其在膀胱癌中的具体机制, 仍需要不断探索, 相信在不久的将来, lncRNA 的研究会为膀胱癌的诊治开辟前景, 造福于更多的膀胱癌患者。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
3. Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non-coding RNA networks in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 5-18.
4. Diamantopoulos MA, Tsiakanikas P, Scorilas A. Non-coding RNAs: the riddle of the transcriptome and their perspectives in cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(12): 241.
5. Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. *Nature*, 2009, 458(7235): 223-227.
6. Martens-Uzunova ES, Böttcher R, Croce CM, et al. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1140-1151.
7. Quan J, Pan X, Zhao L, et al. LncRNA as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6415-6424.
8. Xue M, Chen W, Li X. Urothelial cancer associated 1: a long noncoding RNA with a crucial role in cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7): 1407-1419.
9. Luo J, Chen J, Li H, et al. LncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143/HMGB1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5556-5562.
10. Xue M, Pang H, Li X, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(1): 18-27.
11. Pan J, Li X, Wu W, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cisplatin/gemcitabine resistance through CREB modulating miR-196a-5p in bladder cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(1): 64-76.
12. Fan Y, Shen B, Tan M, et al. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling[J]. *FEBS J*, 2014, 281(7): 1750-1758.
13. Avgeris M, Tsilimantou A, Levis PK, et al. Unraveling UCA1 lncRNA prognostic utility in urothelial bladder cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(8): 965-974.
14. Ghafouri-Fard S, Taheri M. UCA1 long non-coding RNA: An update on its roles in malignant behavior of cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109459.
15. Gao R, Zhang N, Yang J, et al. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 regulates miR-200b/FSCN1 signaling and enhances migration and invasion induced by TGF- β 1 in bladder cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 111.
16. Zhao X, Wang D, Ding Y, et al. lncRNA ZEB1-AS1 promotes migration and metastasis of bladder cancer cells by post-transcriptional activation of ZEB1[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 196-206.

17. Lin J, Zhan Y, Liu Y, et al. Increased expression of ZEB1-AS1 correlates with higher histopathological grade and promotes tumorigenesis in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24202-24212.
18. Hu Q, Tai S. Oncogenicity of lncRNA FOXD2-AS1 and its molecular mechanisms in human cancers[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(5): 843-848.
19. Su F, He W, Chen C, et al. The long non-coding RNA FOXD2-AS1 promotes bladder cancer progression and recurrence through a positive feedback loop with Akt and E2F1[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 233.
20. An Q, Zhou L, Xu N. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 accelerates the gemcitabine-resistance of bladder cancer by sponging miR-143[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 415-420.
21. Feng F, Aiping C, Junjian H, et al. Long noncoding RNA SNHG16 contributes to the development of bladder cancer via regulating miR-98/STAT3/Wnt/ β -catenin pathway axis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9408-9418.
22. Cao X, Xu J, Yue D. LncRNA-SNHG16 predicts poor prognosis and promotes tumor proliferation through epigenetically silencing p21 in bladder cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(1/2): 10-17.
23. Peng H, Li H. The encouraging role of long noncoding RNA small nuclear RNA host gene 16 in epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer via directly acting on miR-17-5p/metalloproteinases 3 axis[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(8): 1465-1480.
24. Jiang F, Qi W, Wang Y, et al. lncRNA PEG10 promotes cell survival, invasion and migration by sponging miR-134 in human bladder cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108814.
25. Liang T, Wang Y, Wang Y, et al. Long noncoding RNA PEG10 facilitates bladder cancer cells proliferation, migration, and invasion via repressing microRNA-29b[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19740-19749.
26. Zhan Y, Chen Z, Li Y, et al. Long non-coding RNA DANCR promotes malignant phenotypes of bladder cancer cells by modulating the miR-149/MSI2 axis as a ceRNA[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 273.
27. Chen Z, Chen X, Xie R, et al. DANCR promotes metastasis and proliferation in bladder cancer cells by enhancing IL-11-STAT3 signaling and CCND1 expression[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 326-341.
28. Li L, Wang Y, Zhang X, et al. Long non-coding RNA HOXD-AS1 in cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 487: 197-201.
29. Li J, Zhuang C, Liu Y, et al. Synthetic tetracycline-controllable shRNA targeting long non-coding RNA HOXD-AS1 inhibits the progression of bladder cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 99.
30. Liu G, Zhao X, Zhou J, et al. Long non-coding RNA MEG3 suppresses the development of bladder urothelial carcinoma by regulating miR-96 and TPM1[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(11): 1039-1056.
31. Shan G, Tang T, Xia Y, et al. MEG3 interacted with miR-494 to repress bladder cancer progression through targeting PTEN[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1120-1128.
32. Huang C, Liao X, Jin H, et al. MEG3, as a competing endogenous RNA, binds with miR-27a to promote PHLPP2 protein translation and impairs bladder cancer invasion[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 51-62.
33. Feng SQ, Zhang XY, Fan HT, et al. Up-regulation of lncRNA MEG3 inhibits cell migration and invasion and enhances cisplatin chemosensitivity of bladder cancer cells[J]. *Neoplasma*, 2018, 65(6): 925-932.
34. 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.
35. Liu Z, Xie D. Long noncoding RNA neuroblastoma-associated transcript 1 gene inhibits malignant cellular phenotypes of bladder cancer through miR-21/SOCS6 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1042.
36. Lin X, Xiaoqin H, Jiayu C, et al. Long non-coding RNA miR143HG predicts good prognosis and inhibits tumor multiplication and metastasis by suppressing mitogen-activated protein kinase and Wnt signaling pathways in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(8): 902-918.
37. Xie H, Huang H, Huang W, et al. LncRNA miR143HG suppresses bladder cancer development through inactivating Wnt/ β -catenin pathway by modulating miR-1275/AXIN2 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11156-11164.
38. Chen X, Xie R, Gu P, et al. Long noncoding RNA inhibits self-renewal and chemoresistance of bladder cancer stem cells through epigenetic silencing of SOX2[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1389-1403.
39. Jiang D, Zhang Y, Yang L, et al. Long noncoding RNA HCG22 suppresses proliferation and metastasis of bladder cancer cells by regulation of PTBP1[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 1711-1722.
40. Xu Z, Huang B, Zhang Q, et al. NOTCH1 regulates the proliferation and migration of bladder cancer cells by cooperating with long non-coding RNA HCG18 and microRNA-34c-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6596-6604.
41. Rui X, Wang L, Pan H, et al. LncRNA GAS6-AS2 promotes bladder cancer proliferation and metastasis via GAS6-AS2/miR-298/CDK9 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 865-876.
42. Miao L, Liu H Y, Zhou C, et al. LINC00612 enhances the proliferation and invasion ability of bladder cancer cells as ceRNA by sponging miR-590 to elevate expression of PHF14[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 143.
43. Xie H, Zhan H, Gao Q, et al. Synthetic artificial "long non-coding RNAs" targeting oncogenic microRNAs and transcriptional factors inhibit malignant phenotypes of bladder cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 422: 94-106.

本文引用: 程立明, 王璐, 王宏磊, 徐万海. 长链非编码RNA在膀胱癌诊治中的前景[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1157-1162. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.028

Cite this article as: CHENG Liming, WANG Lu, WANG Honglei, XU Wanhai. Prospect of long non-coding RNA diagnosis and treatment of in bladder cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1157-1162. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.028