

## 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展

潘超, 杨坤兴

潘超, 杨坤兴, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)普外科 江苏省南京市 210006  
作者贡献分布: 本文综述由潘超完成; 杨坤兴审核。  
通讯作者: 杨坤兴, 主任医师, 210006, 江苏省南京市秦淮区长乐路68号, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)普外科, [plt308@163.com](mailto:plt308@163.com)  
电话: 025-52271000  
收稿日期: 2014-11-11 修回日期: 2014-12-16  
接受日期: 2014-12-25 在线出版日期: 2015-02-08

### Long noncoding RNAs in pancreatic cancer

Chao Pan, Kun-Xing Yang

Chao Pan, Kun-Xing Yang, Department of General Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Kun-Xing Yang, Chief Physician, Department of General Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, 68 Changle Road, Qinhua District, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China, [plt308@163.com](mailto:plt308@163.com)  
Received: 2014-11-11 Revised: 2014-12-16  
Accepted: 2014-12-25 Published online: 2015-02-08

### Abstract

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancies with a dismal survival rate. Recent studies have shown that dysregulated expression of long noncoding RNAs (lncRNAs) is closely associated with pancreatic cancer. lncRNAs are RNA molecules that are longer than 200 nt and lack an open reading frame. They regulate gene expression at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels and play important roles in proliferation, apoptosis, invasiveness and metastasis of tumor cells. This review focuses on the dysregulated expression and mechanism of lncRNAs in pancreatic cancer, in order to provide new clues to

the diagnosis and treatment of pancreatic carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: lncRNAs; Pancreatic cancer; Research progress

Pan C, Yang KX. Long noncoding RNAs in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(4): 563-569  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/563.aspx>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i4.563>

### 摘要

胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤。最近研究显示长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)的异常表达与胰腺癌有关。lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,他不编码蛋白质,在转录水平、转录后、表观遗传学等水平调控基因的表达,参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移过程,本文就lncRNA在胰腺癌中的异常表达及机制研究做一综述,为胰腺癌的诊治提供新思路。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 长链非编码RNA; 胰腺癌; 研究进展

**核心提示:** 胰腺癌是一种侵袭能力强、生存率极低的恶性肿瘤,长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在胰腺肿瘤的进程中扮演着重要的调节性角色,多种lncRNA参与调控胰腺癌基因的表达,这些lncRNA有望为胰腺癌诊治水平提高的重要的突破点。

### 背景资料

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类是长度>200 nt的长链非编码RNA,起初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物,被看为转录的“噪音”,现在发现lncRNA在基因表达的调节中发挥重要的作用,与多种肿瘤的发生、发展、侵袭、转移关系密切,其中也包括预后极差的胰腺肿瘤,随着人们对lncRNA研究的逐步深入,lncRNA有望为胰腺肿瘤的诊治带来新的策略。

### 同行评议者

谭晓冬, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

## ■ 研发前沿

胰腺肿瘤的恶性程度高, 进展快, 但胰腺癌早期诊断的指标及患者术后治疗效果都不理想, lncRNA具有广阔研究及应用前景, 有望在胰腺肿瘤的早期诊断、靶向治疗、预后分析中发挥重要作用。

潘超, 杨坤兴. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(4): 563-569 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/563.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i4.563>

## 0 引言

胰腺癌是一种高度侵袭的恶性肿瘤, 预后极差<sup>[1]</sup>. 尽管对胰腺癌治疗研究付出了很多努力, 但胰腺癌的生存率并没有明显的提高<sup>[2,3]</sup>, 目前, 外科手术切除被认为是治愈胰腺癌的唯一方式, 但术后5年生存率不到6%, 即便如此, 也仅仅只有15%-20%的患者存在手术机会<sup>[4-7]</sup>. 胰腺癌诊治的进步依赖于病理生理学机制的阐明, 研究清楚胰腺肿瘤发生、发展、侵袭、转移的机制至关重要. 最新的研究<sup>[8,9]</sup>显示长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在肿瘤基因表达中扮演着重要的调节性角色, 他可以在多个水平调控基因的表达, 影响细胞的生长、发育, 从而参与到肿瘤细胞的发生、发展、转移及预后中. 因此, 寻找出胰腺肿瘤组织中或血液中异常表达的、可靠的lncRNA作为早期胰腺癌诊断的标志物显得尤为重要. 此外, 将lncRNA作为胰腺癌靶向治疗的研究对象也是一个极具价值的研究方向。

## 1 lncRNA的概述

人类基因组中98.5%的DNA序列是非编码的DNA序列, 而在转录序列中, 90%以上的区域也是非编码的区域<sup>[10]</sup>, 依据转录本的长度, 可以将非编码RNA分为两类, 一类为小非编码RNA, 长度在20-200 nt, 另一类是长度>200 nt的长链非编码RNA<sup>[11,12]</sup>, lncRNA起初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物, 被看为转录的“噪音”, 进一步研究<sup>[13]</sup>发现lncRNA具有高度保守的空间二级结构, 复杂的亚细胞定位, 有些还具有组织和时空特异性, 他们存在实际的功能, 参与到基因表达的调节. lncRNA数量众多、序列保守性差、缺乏开放的阅读框架, 但仍可以根据lncRNA与蛋白编码基因的位置关系将lncRNA分为5类: 正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、基因间lncRNA和基因内lncRNA<sup>[14]</sup>. lncRNA的调控机制复杂多样, 在转录水平、转录后调控、基因组印记、染色质的修饰、剪接调控、细胞周期调控、表观遗传学调控中均能发挥重要作用<sup>[15-18]</sup>.

## 2 lncRNA与胰腺癌的关系

lncRNA是近些年的研究热点, lncRNA与人类的很多疾病有关联, 其中主要包括肿瘤疾病<sup>[19]</sup>. lncRNA的表达变化与许多临床资料的特征具有相关性<sup>[20-23]</sup>, 这表明lncRNA可能在肿瘤发生、发展、侵袭、转移过程中产生重要作用. 在肿瘤治疗难点的胰腺癌中, 也有一些lncRNA的报道, 本文综述了在胰腺肿瘤中异常表达的lncRNA, 为胰腺癌的早期诊断及预后判断提供新的思考, 同时也为以后胰腺癌的治疗提供新的靶点。

胰腺癌转移相关转录子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是一段高度保守的长度为8700核苷酸的lncRNA, 基因定位于11q13.1. 最早是在非小细胞肺癌研究中发现<sup>[24]</sup>, 现已发现在多种消化系肿瘤中高表达. 在Liu等<sup>[25]</sup>、Jiao等<sup>[26]</sup>的实验证实胰腺癌组织及胰腺癌细胞中MALAT1较正常组织及细胞高表达, 临床病理资料显示MALAT1表达水平与肿瘤的大小、分期、浸润深度有关. 在AsPC-1和CFPAC-1胰腺细胞株中, MALAT1的低表达可以引起肿瘤细胞的增殖、集落形成减缓, 细胞计数及蛋白印迹实验显示抑制MALAT1的表达可以引起G<sub>2</sub>/M细胞周期停滞并且诱导细胞的凋亡<sup>[26]</sup>. 胰腺肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)变化可以增强胰腺癌的侵袭、转移的能力<sup>[27]</sup>. 而MALAT1可以通过诱导EMT变化, 让肿瘤细胞获得类似干细胞样的性能<sup>[26,28,29]</sup>. 一些基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)能破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 为肿瘤生长提供空间, 促进EMT的发生<sup>[30]</sup>, 研究<sup>[26]</sup>发现, 当MALAT1的表达受抑制时, MMP-2、MMP-9表达也降低. 这预示着MALAT1参与胰腺肿瘤基因的调节与金属蛋白酶、EMT密不可分。

H19是一段母源性印记基因, 位于人染色体11p15.5, 全长超过2.3 kb. 在胚胎发育阶段, 许多器官中的H19呈现高表达, 但出生之后的H19表达量则明显很少, 仅在心肌及骨骼肌中表达<sup>[31,32]</sup>. 研究发现H19基因上游4 kb处有一个差异甲基化区(differentially methylated region, DMR), 它能够参与H19的表达及调控, 与H19的功能密切相关<sup>[33]</sup>. 随着长链非编

## ■ 相关报道

本文对胰腺肿瘤中的差异表达的lncRNA进行了综述, gas5为其中之一, gas5对细胞周期的调控作用表现在gas5抑制剂可以诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的细胞减少及S期细胞增加, 在细胞实验中抑制gas5表达时, CDK6(cyclin-dependent kinase 6)mRNA及蛋白的表达量增加。

码RNA的研究增多发现H19在多种消化系肿瘤中异常表达, 同时兼具癌基因和抑癌基因的双重角色<sup>[34]</sup>. 有研究显示H19在胰腺癌组织中的表达与癌旁正常组织相比是异常增高的, 并且存在远端转移的原发胰腺癌H19表达量比没有远处转移的原发胰腺癌的表达量明显增高, 表明H19的异常表达与胰腺癌的转移能力密切相关. 而可能的机制是H19通过抑制let-7的功能来促进肿瘤侵袭<sup>[35]</sup>. MicroRNA let-7是已知的胰腺癌的一个抑制基因<sup>[36,37]</sup>, let-7的靶向高迁移率族蛋白A2(high mobility group A2, HMGA2)在EMT中起重要作用, 而EMT变化在胰腺肿瘤的侵袭和转移中扮演着重要角色<sup>[38,39]</sup>. 因此, H19可以通过H19/let-7/HMGA2/EMT通路在胰腺癌的侵袭、转移中发挥作用.

HOTAIR HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)存在于哺乳动物的基因组序列中, 长度为2158 nt, 定位于HOXC家族HOXC11与HOXC12之间的位点上, 包含6个外显子<sup>[40]</sup>. HOTAIR是目前研究的较为透彻的lncRNA, 在多种消化系肿瘤中异常表达<sup>[41,42]</sup>. HOTAIR的5'端和3'端基因序列及结构相对稳定, 能够特异性的结合多梳蛋白, 5'端与多梳蛋白抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)结合, 3'端结合组蛋白去甲基化酶复合体[(LSD1/CoREST)/REST]复合体, [(LSD1/CoREST)/REST]复合体由赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶(lysine specific demethylase 1, LSD1)、共阻遏蛋白(co-repressor of REST)、神经元基因沉默转录因子(RE1-silencing transcription factor, REST)组成. 当5'端和3'端同时结合这两种复合体时, 可以介导他们定位于HOXD位点上, 分别使染色体组蛋白H3第27位赖氨酸(histone H3 lysine K27, H3K27)三甲基化和组蛋白H3第4位赖氨酸去二甲基化(histone H3 dimethyl Lys4, H3K4me2), 从而引起下游基因的表达沉默<sup>[18]</sup>. Kim等<sup>[43]</sup>实验中指出, HOTAIR在胰腺癌肿瘤组织中高表达, 表达水平与肿瘤外的侵袭及浸润密切相关, 在胰腺癌细胞株(Panc1及L3.6pL)实验中, 抑制HOTAIR的表达, 肿瘤细胞的增殖能力减弱, 凋亡增多, 侵袭能力下降. 体外动物实验也发现敲降HOTAIR可以抑制裸鼠肿瘤的生长.

gas5(growth arrest-specific 5)位于人类染色体1q25.1, 长度为4983 bp, 含有多个内含子和外显子. 内含子编码核小RNA, 他的外显子包含开放阅读框架却不编码功能性蛋白质. 最初是作为生长停滞细胞中高表达的基因被发现. gas5是细胞周期的调节因子, 参与细胞生命活动的调节. 实验显示gas5在胰腺癌组织中的表达水平与正常组织相比是明显降低的, 而过表达gas5可以抑制胰腺细胞的增殖, 流式细胞术检测gas5对细胞周期的调控发现gas5抑制剂可以诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>相的细胞减少及S相细胞增加. 细胞实验中发现抑制gas5表达时, 周期蛋白依赖激酶6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6) mRNA及蛋白的表达量增加, 而CDK6是调控细胞周期进程的重要蛋白质, 他和Cyclin D1、D2和D3形成复合物, 可以磷酸化视网膜母细胞瘤基因蛋白(retinoblastoma protein, Rb), 促进G<sub>1</sub>/S期转换的发生, 因此gas5调控胰腺癌细胞周期活动可能是通过调节CDK6的表达实现的<sup>[44]</sup>.

ENST00000480739一个新发现的lncRNA, 定位于12号染色体OS-9启动子区域上游. ENST00000480739在胰腺癌组织中表达较癌旁正常组织明显降低, 并且临床病理资料研究显示ENST00000480739的表达与胰腺癌患者的年龄、性别、肿瘤大小、组织分化程度无关, 而与TNM分期、淋巴结转移负相关. 胰腺癌术后ENST00000480739表达量高的患者的平均生存时间比低表达的患者高, 可以将ENST00000480739作为胰腺癌术后的一个新的预后因素. 在细胞及动物实验中发现ENST00000480739与肿瘤细胞的转移、侵袭密切相关, 而与增殖、凋亡及细胞周期无明显相关<sup>[45]</sup>.

ENST00000480739可能通过调控OS-9基因启动子区的转录活动调节OS-9的表达, 上调OS-9基因表达可以抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达, 而缺氧被视为实体肿瘤不良预后的一个主要原因, HIF-1 $\alpha$ 在转移肿瘤中也可以被检测出过表达. 因此, ENST00000480739抑制肿瘤细胞的侵袭及转移可能是通过调控OS-9及HIF-1 $\alpha$ 实现的<sup>[45-47]</sup>.

最新在胰腺癌中检测出异常表达的

#### 创新盘点

本文综述胰腺肿瘤中多种lncRNA的作用及研究进展, 并分析了多种lncRNA参与肿瘤基因调节的机制, 为胰腺癌的临床预防、诊断、治疗、预后分析提供新的方向, 有较好的创新性.



# 应用要点

深入研究与胰腺肿瘤有关的lncRNA,揭示lncRNA在胰腺肿瘤基因调节中的作用,对于胰腺癌患者的早期诊断、早期治疗及预后指标的判断有重要的意义。

lncRNA还包括HULC(highly upregulated in liver cancer)、BC008363. *HULC*

基因定位于6p24.3,含有一个内含子和两个外显子,保守存在于灵长类动物中,最早是在肝癌组织中检测出HULC的表达量异常增高<sup>[48,49]</sup>,而HULC在胰腺癌组织中同样也检测出高表达,结合临床病理资料分析发现HULC与肿瘤的大小、淋巴结转移及血管的侵袭有关,预后研究显示HULC可以作总生存期的一个独立预测因素<sup>[50]</sup>. BC008363是使用基因芯片技术检测胰腺癌中异常表达的lncRNA时发现,BC008363在胰腺组织中的表达与正常组织相比是明显降低的,并且高表达BC008363的患者比低表达的患者有更好的存活率,BC008363的继续研究有潜力成为新型胰腺癌诊断、预后的标志物<sup>[51]</sup>.

## 3 结论

目前,lncRNA在胰腺癌中的研究还不是很多,但现有的研究结果显示lncRNA的异常表达与胰腺肿瘤发生、发展、侵袭、转移存在密切的联系,虽然具体的机制尚未根本阐明,但随着研究深入,lncRNA参与胰腺癌基因调控的机制终将被揭示.lncRNA、lncRNA调控的基因和蛋白质的异常表达为胰腺肿瘤的早期诊断及预后分析提供了新的标志物,尤其是随着研究手段的丰富,近来兴起的血液中lncRNA的研究将带来更好的临床应用价值.lncRNA的调控网络极其丰富,功能也复杂多样.同一lncRNA可以参与到不同的肿瘤的调控机制中,甚至同一肿瘤中既有促进肿瘤发展的lncRNA,也有抑制肿瘤的lncRNA,为肿瘤的靶向治疗带来极大的困难,这些困难需要研究者不断的克服,积极寻找出胰腺肿瘤治疗的靶点,把胰腺肿瘤的诊治水平提高到新的台阶.

## 4 参考文献

- 1 Lebedeva IV, Sarkar D, Su ZZ, Gopalkrishnan RV, Athar M, Randolph A, Valerie K, Dent P, Fisher PB. Molecular target-based therapy of pancreatic cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2403-2413 [PMID: 16489047 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3510]
- 2 Chen Z, Chen LY, Dai HY, Wang P, Gao S, Wang K. miR-301a promotes pancreatic cancer cell proliferation by directly inhibiting Bim expression. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3229-3235 [PMID: 22628193 DOI: 10.1002/jcb.24200]

- 3 Chen ZK, Lin LW, Weng XH, Xue ES, Lin YH. Interstitial chemotherapy with ricin-loaded thermosensitive hydrogel in pancreatic cancer xenograft. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 418-423 [PMID: 19666413]
- 4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 5 Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Dervenis C, Bassi C, Büchler MW, Neoptolemos JP. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008; 143: 75-83; discussion 83 [PMID: 18209156 DOI: 10.1001/archsurg.2007.17]
- 6 Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180 [PMID: 17667493 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3180691579]
- 7 郭晓钟. 重视我国胰腺癌的研究现状及发展趋势. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3161-3162
- 8 Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 168 [PMID: 24106460 DOI: 10.3389/fncel.2013.00168]
- 9 Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs. *Epigenetics* 2014; 9: 13-20 [PMID: 24149621 DOI: 10.4161/epi.26700]
- 10 ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, Weng Z, Snyder M, Dermitzakis ET, Thurman RE, Kuehn MS, Taylor CM, Neph S, Koch CM, Asthana S, Malhotra A, Adzhubei I, Greenbaum JA, Andrews RM, Flícek P, Boyle PJ, Cao H, Carter NP, Clelland GK, Davis S, Day N, Dhambi P, Dillon SC, Dorschner MO, Fiegler H, Giresi PG, Goldy J, Hawrylycz M, Haydock A, Humbert R, James KD, Johnson BE, Johnson EM, Frum TT, Rosenzweig ER, Karnani N, Lee K, Lefebvre GC, Navas PA, Neri F, Parker SC, Sabo PJ, Sandstrom R, Shafer A, Vetric D, Weaver M, Wilcox S, Yu M, Collins FS, Dekker J, Lieb JD, Tullius TD, Crawford GE, Sunyaev S, Noble WS, Dunham I, Denoeud F, Reymond A, Kapranov P, Rozowsky J, Zheng D, Castelo R, Frankish A, Harrow J, Ghosh S, Sandelin A, Hofacker IL, Baertsch R, Keefe D, Dike S, Cheng J, Hirsch HA, Sekinger EA, Lagarde J, Abril JF, Shahab A, Flamm C, Fried C, Hackermüller J, Hertel J, Lindemeyer M, Missal K, Tanzer A, Washietl S, Korbel J, Emanuelsson O, Pedersen JS, Holroyd N, Taylor R, Swarbreck D, Matthews N, Dickson MC, Thomas DJ, Weirauch MT, Gilbert J, Drenkow J, Bell I, Zhao X, Srinivasan KG, Sung WK, Ooi HS, Chiu KP, Foissac S, Alioto T, Brent M, Pachter L, Tress ML, Valencia A, Choo SW, Choo CY, Ucla C, Manzano C, Wyss C, Cheung E, Clark TG, Brown JB, Ganesh M, Patel S, Tammana H, Chrast J, Henrichsen CN, Kai C, Kawai J, Nagalakshmi U, Wu J, Lian Z, Lian J, Newburger P, Zhang X, Bickel P, Mattick JS, Carninci P, Hayashizaki Y, Weissman

- S, Hubbard T, Myers RM, Rogers J, Stadler PF, Lowe TM, Wei CL, Ruan Y, Struhl K, Gerstein M, Antonarakis SE, Fu Y, Green ED, Karaöz U, Siepel A, Taylor J, Liefer LA, Wetterstrand KA, Good PJ, Feingold EA, Guyer MS, Cooper GM, Asimenos G, Dewey CN, Hou M, Nikolaev S, Montoya-Burgos JI, Löytynoja A, Whelan S, Pardi F, Massingham T, Huang H, Zhang NR, Holmes I, Mullikin JC, Ureta-Vidal A, Paten B, Seringhaus M, Church D, Rosenbloom K, Kent WJ, Stone EA; NISC Comparative Sequencing Program; Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center; Washington University Genome Sequencing Center; Broad Institute; Children's Hospital Oakland Research Institute, Batzoglou S, Goldman N, Hardison RC, Haussler D, Miller W, Sidow A, Trinklein ND, Zhang ZD, Barrera L, Stuart R, King DC, Ameer A, Enroth S, Bieda MC, Kim J, Bhinge AA, Jiang N, Liu J, Yao F, Vega VB, Lee CW, Ng P, Shahab A, Yang A, Moqtaderi Z, Zhu Z, Xu X, Squazzo S, Oberley MJ, Inman D, Singer MA, Richmond TA, Munn KJ, Rada-Iglesias A, Wallerman O, Komorowski J, Fowler JC, Couttet P, Bruce AW, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Nix DA, Euskirchen G, Hartman S, Urban AE, Kraus P, Van Calcar S, Heintzman N, Kim TH, Wang K, Qu C, Hon G, Luna R, Glass CK, Rosenfeld MG, Aldred SF, Cooper SJ, Halees A, Lin JM, Shulha HP, Zhang X, Xu M, Haidar JN, Yu Y, Ruan Y, Iyer VR, Green RD, Wadelius C, Farnham PJ, Ren B, Harte RA, Hinrichs AS, Trumbower H, Clawson H, Hillman-Jackson J, Zweig AS, Smith K, Thakkapallayil A, Barber G, Kuhn RM, Karolchik D, Armengol L, Bird CP, de Bakker PI, Kern AD, Lopez-Bigas N, Martin JD, Stranger BE, Woodroffe A, Davydov E, Dimas A, Eyraes E, Hallgrímsdóttir IB, Huppert J, Zody MC, Abecasis GR, Estivill X, Bouffard GG, Guan X, Hansen NF, Idol JR, Maduro VV, Maskeri B, McDowell JC, Park M, Thomas PJ, Young AC, Blakesley RW, Muzny DM, Sodergren E, Wheeler DA, Worley KC, Jiang H, Weinstock GM, Gibbs RA, Graves T, Fulton R, Mardis ER, Wilson RK, Clamp M, Cuff J, Gnerre S, Jaffe DB, Chang JL, Lindblad-Toh K, Lander ES, Koriabine M, Nefedov M, Osoegawa K, Yoshinaga Y, Zhu B, de Jong PJ. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447: 799-816 [PMID: 17571346]
- 11 Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. *Front Genet* 2012; 3: 219 [PMID: 23109937 DOI: 10.3389/fgene.2012.00219]
- 12 Liu MX, Chen X, Chen G, Cui QH, Yan GY. A computational framework to infer human disease-associated long noncoding RNAs. *PLoS One* 2014; 9: e84408 [PMID: 24392133 DOI: 10.1371/journal.pone.0084408]
- 13 Louro R, Smirnova AS, Verjovski-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? *Genomics* 2009; 93: 291-298 [PMID: 19071207 DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.11.009]
- 14 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 15 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 16 Pandey RR, Kanduri C. Transcriptional and Posttranscriptional Programming by Long Noncoding RNAs. *Prog Mol Subcell Biol* 2011; 51: 1-27 [PMID: 21287131 DOI: 10.1007/978-3-642-16502-3\_1]
- 17 Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature* 2011; 470: 284-288 [PMID: 21307942 DOI: 10.1038/nature09701]
- 18 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammamaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
- 19 刘名倬, 朱峰. 长链非编码RNA的研究进展. *中华危重病急救医学* 2014; 26: 285-288
- 20 Nie Y, Liu X, Qu S, Song E, Zou H, Gong C. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival. *Cancer Sci* 2013; 104: 458-464 [PMID: 23281836 DOI: 10.1111/cas.12092]
- 21 Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol* 2010; 220: 126-139 [PMID: 19882673 DOI: 10.1002/path.2638]
- 22 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]
- 23 Crea F, Watahiki A, Quagliata L, Xue H, Pikor L, Parolia A, Wang Y, Lin D, Lam WL, Farrar WL, Isogai T, Morant R, Castori-Eppenberger S, Chi KN, Wang Y, Helgason CD. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 764-774 [PMID: 24519926]
- 24 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
- 25 Liu JH, Chen G, Dang YW, Li CJ, Luo DZ. Expression and prognostic significance of lncRNA MALAT1 in pancreatic cancer tissues. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2971-2977 [PMID: 24815433]
- 26 Jiao F, Hu H, Yuan C, Wang L, Jiang W, Jin Z, Guo Z, Wang L. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 2485-2492 [PMID: 25269958]

# ■名词解释

基质金属蛋白酶: 是一类分解细胞外基质组分的锌蛋白酶。他们在有机体生长发育中的细胞外基质逆转与重塑以及疾病中的病理损害起着极为重要的作用。基质金属蛋白酶的表达和活性在不同细胞水平受到严密调控, 如细胞因子、生长因子以及激素的调节。

# 同行评价

本文较好地综述了lncRNA在胰腺癌研究的最新进展。立题新颖, 概括较为全面, 逻辑性强, 条理清晰, 有一定的学术价值。

- DOI: 10.3892/or.2014.3518]
- 27 Pan JJ, Yang MH. The role of epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2: 151-156 [PMID: 22811845 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.022]
- 28 Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. Pancreatic cancer stem cells and EMT in drug resistance and metastasis. *Minerva Chir* 2009; 64: 489-500 [PMID: 19859039]
- 29 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 30 Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M. [The role of metalloproteinases and their inhibitors in pancreatic cancer]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2008; 62: 141-147 [PMID: 18414340]
- 31 Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA* 2007; 13: 313-316 [PMID: 17237358 DOI: 10.1261/rna.351707]
- 32 Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *Bioessays* 2010; 32: 473-480 [PMID: 20486133 DOI: 10.1002/bies.200900170]
- 33 Yang F, Bi J, Xue X, Zheng L, Zhi K, Hua J, Fang G. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J* 2012; 279: 3159-3165 [PMID: 22776265 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08694.x]
- 34 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 35 Ma C, Nong K, Zhu H, Wang W, Huang X, Yuan Z, Ai K. H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT. *Tumour Biol* 2014; 35: 9163-9169 [PMID: 24920070 DOI: 10.1007/s13277-014-2185-5]
- 36 Saito Y, Suzuki H, Matsuura M, Sato A, Kasai Y, Yamada K, Saito H, Hibi T. MicroRNAs in Hepatobiliary and Pancreatic Cancers. *Front Genet* 2011; 2: 66 [PMID: 22303361 DOI: 10.3389/fgene.2011.00066]
- 37 Jiang J, Lee EJ, Gusev Y, Schmittgen TD. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: 5394-5403 [PMID: 16192569 DOI: 10.1093/nar/gki863]
- 38 Thuault S, Tan EJ, Peinado H, Cano A, Heldin CH, Moustakas A. HMGA2 and Smads co-regulate SNAIL1 expression during induction of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2008; 283: 33437-33446 [PMID: 18832382 DOI: 10.1074/jbc.M802016200]
- 39 Luo Y, Li W, Liao H. HMGA2 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Lett* 2013; 5: 1353-1356 [PMID: 23599793 DOI: 10.3892/ol.2013.1193]
- 40 He S, Liu S, Zhu H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals. *BMC Evol Biol* 2011; 11: 102 [PMID: 21496275 DOI: 10.1186/1471-2148-11-102]
- 41 Guo W, Dong Z, Bai Y, Guo Y, Shen S, Kuang G, Xu J. Associations between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China. *Tumour Biol* 2014 Dec 5. [Epub ahead of print] [PMID: 25476857]
- 42 Xue Y, Ma G, Gu D, Zhu L, Hua Q, Du M, Chu H, Tong N, Chen J, Zhang Z, Wang M. Genome-wide analysis of long noncoding RNA signature in human colorectal cancer. *Gene* 2015; 556: 227-234 [PMID: 25456707 DOI: 10.1016/j.gene.2014.11.060]
- 43 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
- 44 Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, Chen H, Jin J, Peng C, Li H, Shen B. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 891-896 [PMID: 24026436 DOI: 10.1007/s00441-013-1711-x]
- 45 Sun YW, Chen YF, Li J, Huo YM, Liu DJ, Hua R, Zhang JF, Liu W, Yang JY, Fu XL, Yan T, Hong J, Cao H. A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 $\alpha$  in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 2131-2141 [PMID: 25314054 DOI: 10.1038/bjc.2014.520]
- 46 Hashimoto O, Shimizu K, Semba S, Chiba S, Ku Y, Yokozaki H, Hori Y. Hypoxia induces tumor aggressiveness and the expansion of CD133-positive cells in a hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ -dependent manner in pancreatic cancer cells. *Pathobiology* 2011; 78: 181-192 [PMID: 21778785 DOI: 10.1159/000325538]
- 47 Fujiwara S, Nakagawa K, Harada H, Nagato S, Furukawa K, Teraoka M, Seno T, Oka K, Iwata S, Ohnishi T. Silencing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  inhibits cell migration and invasion under hypoxic environment in malignant gliomas. *Int J Oncol* 2007; 30: 793-802 [PMID: 17332917]
- 48 Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. *Oncol Rep* 2014; 31: 358-364 [PMID: 24247585 DOI: 10.3892/or.2013.2850]
- 49 Liu Y, Pan S, Liu L, Zhai X, Liu J, Wen J, Zhang Y, Chen J, Shen H, Hu Z. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *PLoS One* 2012; 7: e35145 [PMID: 22493738 DOI: 10.1371/journal.pone.0035145]
- 50 Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 346 [PMID: 25412939 DOI: 10.1007/s12032-014-0346-4]



51 Li J, Liu D, Hua R, Zhang J, Liu W, Huo Y, Cheng Y, Hong J, Sun Y. Long non-coding RNAs expressed in pancreatic ductal adenocarcinoma

and lncRNA BC008363 an independent prognostic factor in PDAC. *Pancreatology* 2014; 14: 385-390 [PMID: 25200694 DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.013]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现的问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复.

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)