

消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展

任美萍, 罗 茂

■背景资料

近10余年来, 微小RNA(microRNA, miRNA)发现及其功能研究, 极大地推进了肿瘤生物学发展, 部分miRNA异常表达与许多肿瘤的发生、发展密切相关; 长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)作为一类重要的表现遗传、转录和转录后调控元件, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 提示部分miRNA与lncRNA可作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点。

任美萍, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤血管生物学的基础与临床研究。

基金项目: 四川省卫生计生基金资助项目, No. 120371; 四川省教育厅基金资助项目, No. 16ZA0178; 泸州市科技局基金资助项目, Nos. 2013-S-47, 2013LZLY-K64.

作者贡献分布: 本文述评由任美萍完成; 罗茂审校。

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 硕士生导师, 646000, 四川省泸州市江阳区忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心。
luomao20050908@163.com
电话: 0830-3161673

收稿日期: 2016-04-27
修回日期: 2016-06-01
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-18

MicroRNAs and long non-coding RNAs in digestive system malignancies

Mei-Ping Ren, Mao Luo

Mei-Ping Ren, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Fund of Sichuan Provincial Health Department, No. 120371; Scientific Research Fund of Sichuan Provincial Education Department, No. 16ZA0178; Foundation of Luzhou Municipal Science and Technology Bureau of Sichuan Province, Nos. 2013-S-47 and 2013LZLY-K64.

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2016-04-27
Revised: 2016-06-01
Accepted: 2016-06-03

Published online: 2016-10-18

Abstract

The mammalian transcriptome includes a large number of microRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs). Some studies have reported that numerous kinds of miRNAs and lncRNAs have been implicated in playing key regulatory roles in the occurrence and development of digestive system malignancies. Therefore, they are closely related to the clinical diagnosis, treatment and prognosis of digestive system malignancies. This review focuses on the recent progress in research of miRNAs and lncRNAs in digestive system malignancies and discusses their epigenetics roles as oncogenes or tumor suppressors. The current and future potential clinical applications of miRNAs and lncRNAs in digestive system malignancies are also discussed, with an aim to provide new ideas and means for the diagnosis, treatment and prognosis of digestive system malignancies.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: miRNA; lncRNA; Digestive system malignancy; Epigenetics; Biomarker

Ren MP, Luo M. MicroRNAs and long non-coding RNAs in digestive system malignancies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(29): 4048-4057 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4048.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i29.4048>

摘要

哺乳动物基因组转录后存在大量微小

■同行评议者

刘爱群, 副主任医师, 广西医科大学附属肿瘤医院内科; 周春祥, 教授, 南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA). 研究显示, 部分常见的功能性miRNA和lncRNA与消化系统肿瘤关系密切, 他们在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要调控作用, 与患者临床预防、诊疗及预后密切相关. 本文综述了近年来消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA的研究进展, 探讨miRNA与lncRNA发挥的促癌或者抑癌作用及其表观遗传学机制, 展望他们作为消化系统恶性肿瘤潜在的诊断标志物或治疗靶点的广阔临床前景, 将为当前消化系统肿瘤的预防、诊疗和预后提供新思路.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miRNA; lncRNA; 消化系统恶性肿瘤; 表观遗传学机制; 生物标志物

核心提要: 本文综述了近年来微小RNA(miRNA, miRNA)与长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中的研究进展, 展望miRNA与lncRNA在当前消化系统肿瘤的预防、诊治和预后等方面的广阔应用前景.

任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(29): 4048-4057 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i29/4048.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i29.4048>

0 引言

结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌等是最常见的消化系统恶性肿瘤, 在我国发病率逐年上升, 具有发病率高、死亡率高和症状隐匿等特点, 其早期诊断、治疗及预后已成为临床消化系统肿瘤防治的难点^[1]. 然而, 传统诊疗方案仍只能局限于肿瘤影像学或病理学检测结果, 常易导致高、低风险患者不能明确区分, 致使患者治疗方案不充分或过度治疗^[1]. 由于部分消化系统肿瘤早期症状不明显, 导致当前临床早期诊断难以精准, 以及部分检测技术的侵入性和高昂费用, 更加限制了患者的接受及检查技术的广泛应用^[1]. 调查消化系统恶性肿瘤发病机制, 寻求新型早期诊断标志物或新的治疗靶点已成为临床工作的关键.

随着非编码RNA研究领域的不断拓展,

越来越多的与消化系统恶性肿瘤发生、发展相关的非编码RNA被陆续发现. 研究^[2-7]表明, 消化系统恶性肿瘤存在异常表达的微小RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA), 他们发挥着促癌或抑癌作用, 与消化系统肿瘤的复发、转移及预后密切相关. 本文综述近年来miRNA与lncRNA在消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌以及口腔癌中取得的研究进展, 探讨miRNA与lncRNA所发挥的促癌或者抑癌作用机制, 以期当前消化系统肿瘤的预防、诊治及预后提供新的生物标志物或治疗靶点.

1 miRNA, lncRNA与肿瘤简介

哺乳动物基因组转录后包含着大量非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA), 他们是不编码蛋白质的RNA, 按其长度主要分为3类: 短链ncRNA(包括miRNA、piRNA、tiRNA、siRNA)、中链ncRNA(包括snoRNA、tRNA、scRNA)和lncRNA^[8]. 近10余年来, 短链ncRNA, 尤其是microRNA(miRNA)的发现及其功能研究, 极大地推进了肿瘤生物学发展^[2-8]. 研究^[2-8]显示, 部分miRNA异常表达与许多肿瘤的发生、发展密切相关, 提示miRNA可作为肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点. 研究表明, lncRNA作为一类重要的表观遗传、转录和转录后调控元件, 与多种肿瘤的发生、发展密切相关, 已成为当前医学研究关注的热点之一. 随着miRNA与lncRNA功能研究深入, 研究揭示消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌及口腔癌等存在大量miRNA与lncRNA的表达和功能异常^[2-8], 他们在消化系统肿瘤的发生、发展过程中发挥重要的作用.

2 miRNA, lncRNA与消化系统恶性肿瘤

2.1 miRNA、lncRNA与结直肠癌 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在我国发病率逐年增高, 已成为最常见的消化系统恶性肿瘤^[9]. 部分miRNA的表达与功能异常与CRC的发病风险密切相关^[2,10]. 例如, 研究发现CRC血清、血浆、粪便排泄物等miRNA可作为有效的临床诊断、治疗及预后标志物. Ng等^[11]研究发现CRC血浆高水平表达miR-92a, 敏感度和特异性分别为89%和70%, 并且miR-92a筛查能够直接区别

■ 研究前沿

目前研究较多揭示miRNA与lncRNA在消化系统恶性肿瘤的发生、发展过程中的重要调控作用机制. 但由于miRNA上下游调控网络的复杂性, 以及lncRNA研究尚属初级阶段, 存在着实验技术的局限性, 数据库不足等困难, 有待更深入的研究工作与临床实践.

■ 相关报道

Zhuang等发现肝癌lncRNA-XIST能够促使miR-92b上调表达, 导致靶标Smad7表达降低, 从而促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)增殖、转移和侵袭, 提示XIST/miR-92b/Smad7信号通路参与调节肝癌发生、发展。Zhou等发现胃癌中显著上调的lncRNA-CCAT1可促使miR-490表达下调, 并且miR-490也能反馈调节CCAT1表达, 并且miR-490能够直接靶向调控hnRNPA1表达, 从而调控胃癌细胞迁移能力。

CRC与其他胃肠道癌症或炎症肠病, 提示miR-92a是潜在的CRC诊断标志物。Wang等^[12]研究显示, 与健康人血浆组比较, CRC血浆内miR-601和miR-760表达显著降低, 提示他们可能是潜在的诊断标志物。Schetter等^[13]研究揭示CRC患者预后差及其低存活率与高表达的miR-21密切相关, 并且高表达miR-21的CRC患者临床治疗易复发且对治疗反应差。相反, Almeida等^[14]最新研究发现虽然CRC患者血清内下调表达miR-21, miR-34a和miR-126, 但进一步研究显示, 这3个低表达水平血清miRNAs既不受CRC患者CEA水平、TNM分期以及病理类型的影响, 也与预后无关。

部分lncRNA在CRC的发生、发展过程中扮演着重要角色^[15]。例如, Kogo等^[16]研究显示CRC组织HOTAIR的高表达与CRC手术预后显著正相关, 可作为CRC独立的预后指标, 并且高表达HOTAIR患者易发生肝转移以及介导PCR2基因组沉默, 进而导致CRC浸润较深, 促进癌细胞的转移与侵袭, 从而患者预后较差。Xu等^[17]研究显示正常CR组织、CRC细胞(SW620、SW480)及原位CR组织中存在MALAT1的3'末端片段突变, 这种突变区域(如SW480细胞的3'端6918-8441 nt)与CRC侵袭与转移密切相关。进一步的研究发现, 敲除MALAT1表达可显著抑制CRC细胞的增殖、迁移、侵袭能力并促进CRC细胞凋亡, 研究提示MALAT1可能是潜在的CRC临床诊断与预后指标以及治疗靶点。Graham等^[18]研究显示CRC组织高表达CRNDE, 其中CRNDE-h亚型灵敏性和特异性高达95%和96%, 提示CRNDE-h高表达可作为CRC特异诊断标志物。Nissan等^[19]研究显示早期CRC组织、血液等高表达CCAT1, 相对的正常人中则不能检测CCAT1表达, 并且CRC细胞/组织中还可检测CCAT1-TO-PNA-MB表达, 提示CCAT1是潜在的CRC高特异性、高灵敏度标志物。Yang等^[20]表达谱测序结果显示CRC转移过程伴随390个lncRNAs和508个mRNAs转录本的异常表达, 其中大量lncRNAs通过顺式调控和反式调控作用与CRC转移密切相关, 进一步研究发现, lncRNA(ENST00000430471)参与调节CRC细胞的增殖和侵袭, 提示CRC转移过程部分lncRNAs在CRC发生、发展过程扮演着重要角色。

2.2 miRNA, lncRNA与肝癌 肝癌(hepatocellular

carcinoma, HCC)居恶性肿瘤发病率第5位, 死亡率第3位, 主要病因包括乙型、丙型肝炎病毒以及过量饮食如酒精、黄曲霉等^[21]。研究^[3,22]显示, HCC的发生、发展及转移与部分miRNA异常表达密切相关。Yu等^[23]研究发现乙型肝炎病毒阳性HCC患者上调表达miR-19a, 同时下调表达miR-122、miR-223, 他们参与调控肝癌细胞增殖。Tomimaru等^[24]研究发现HCC患者血浆miR-21明显高于慢性肝炎患者和健康人组血浆, 并且HCC患者术后血浆miR-21表达显著降低, 提示血浆miR-21可能为潜在HCC诊断、治疗及预后标志物。该研究进一步发现, 慢性肝炎被鉴定HCC患者血浆miR-21工作曲线ROC分析的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.773, 灵敏度和特异性分别为61.1%和83.3%; 健康人组被鉴定HCC患者血浆miR-21 AUC为0.953, 灵敏度和特异性分别为87.3%和92.0%, 提示血浆miR-21诊断明显优于AFP, 临床HCC诊断可考虑血浆miR-21与AFP联合方案。He等^[25]研究发现HCC组织和细胞内存在显著下调表达的miR-375, 过表达miR-375能够靶向抑制星形胶质细胞上调基因-1(astrocyte elevated gene-1, *AEG-1*)表达, 进而抑制肿瘤生长。有研究显示miR-26a/b与RNA聚合酶II的C端结构域多肽的小磷酸酯酶(CTDSP)作用, 能够明显降低pRb的磷酸化, 进而抑制细胞周期G1/S期发展。Ye等^[26]利用Meta分析研究miR-149(rs2292832), miR-499(rs2292832)基因多态性与HCC易感性关系, 结果显示rs2292832, rs3746444与HCC易感性无明显关联, 但rs3746444亚组等位基因C与HCC发病风险显著相关, 进一步研究发现, 这些SNPs在HCC细胞中呈下调表达趋势, 参与调节基因转录等生物学过程。

研究^[21]表明, 部分lncRNA异常表达与HCC的发生、发展、转移及诊疗密切相关。例如, 母系印迹表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)是已明确的HCC抑癌基因, Braconi等^[27]研究发现HCC细胞MEG3表达显著降低, 受启动子区域高度甲基化调控, 进而促进HCC细胞增殖。进一步研究揭示, 过表达miR-29能够靶向抑制DNA甲基转移酶1和3b(DNMT1, DNMT3b)表达, 进而诱导HCC细胞MEG3低表达。然而, 肝癌细胞内常低表达miR-29, 推测miR-29低表达可能是MEG3启动子区域高度

甲基化的主要诱导因素^[27]. HULC和MALAT1在HCC发生过程高表达, 发挥重要致癌作用. Panzitt等^[28]研究首次揭示HCC细胞质内特异性高表达HULC, 并且HULC能够与miR-372等结合并形成“反馈调节”, 导致miR-372表达下调以及反馈诱导HULC表达升高. Lai等^[29]研究发现HCC细胞和瘤组织高表达MALAT1, 并且肝移植HCC患者高表达MALAT1易导致HCC复发, 研究进一步显示, 抑制MALAT1表达可抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭, 同时促进癌细胞凋亡. Zhang等^[30]研究发现HCC组织高表达的SNHG 1与肿瘤体积增多、分化差和BCLC分期密切相关, 提示高水平表达的SNHG 1可促进HCC发生、发展, 进一步研究显示, SNHG 1也能预测预后不良, 提示SNHG 1是潜在的HCC预后标志物及治疗靶点.

研究发现, 部分lncRNAs能够通过调控下游miRNAs表达, 进而参与调节HCC发生、发展. Zhuang等^[31]研究发现lncRNA-XIST能够调节miR-92b表达, 导致HCC miR-92b表达上调, 导致靶标Smad7表达降低, 从而促进HCC增殖、转移和侵袭, 提示XIST/miR-92b/Smad7信号通路参与调节HCC发生、发展, miR-92b是可能的HCC诊断标志物和治疗靶点. Liu等^[32]研究显示HNF1A-AS1可调控miR-30b-5p表达进而调控其靶标ATG5表达, 从而作为致癌基因调节HCC肿瘤大小、分化进程、病变和TNM分期, 是潜在的HCC临床生物标志物和治疗靶点.

2.3 miRNA、lncRNA与胃癌 胃癌(gastric carcinoma, GC)是常见的高发病率、高死亡率恶性肿瘤, 其发生、发展伴随大量miRNA的异常表达^[33]. 例如, Tsujiura等^[34]研究显示GC患者血浆明显高表达miR-17-5p、miR-21、miR-106a和miR-106b, 并且低表达let-7a, 研究进一步指出, GC患者术后血浆内miR-21和miR-106b表达可显著降低, 提示这些miRNA可能为潜在GC诊断标志物. Hashiguchi等^[35]研究发现GC组织低表达miR-125a-5p与GC恶化程度密切相关, 并且miR-125a-5p参与调节GC的浸润、转移以及GC细胞增殖迁移等过程, 提示miR-125a-5p可作为GC预后及疗效评估生物标志物. Nishida等^[36]研究显示miR-125a-5p通过靶向调控人表皮生长因子受体2(ErbB2)进而调节GC细胞生长, 研究进一步发现过表达miR-125a-5p可抑制靶标ErbB2表达, 进而抑制

GC细胞增殖, 并且miR-125a-5p过表达与曲妥珠单抗联用能够显著增加对GC细胞生长的抑制效果. Yan等^[37]研究发现miR-935通过靶向调控胃印戒细胞癌Notch1, 进而抑制胃印戒细胞增殖、迁移和侵袭, 提示miR-935/Notch1通路具有较大临床GC诊断和治疗前景, 尤其针对胃印戒细胞癌. Zheng等^[38]研究发现GC患者低表达miR-1225-5p通过靶向调控胰岛素受体底物1进而调节 β -catenin信号通路, 与预后不良密切相关, 研究进一步揭示过表达miR-1225-5p能够显著抑制GC细胞增殖、迁移、侵袭, 进而体内抑制肿瘤的生长转移, 提示miR-1225-5p可作为抑癌基因, 在GC的发生、发展中扮演着重要调控角色. 综合这些结果提示, 部分miRNA异常表达与GC的发生、发展、诊断、治疗和预后密切相关, 他们是可能的GC诊疗及预后生物标志物.

研究表明, lncRNA在GC的发生、发展过程同样发挥了重要的促癌或抑癌作用, 参与调控GC细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等过程, 提示lncRNA可作为新型GC标志物及治疗靶点. 例如, Yang等^[39]研究发现GC组织/细胞高表达CCAT1, 并且CCAT1表达异常与GC分期及转移相关. 进一步研究显示, 高表达CCAT1可促进GC细胞增殖、侵袭, 并且CCAT1启动子区域顺式调控元件E-box与c-Myc结合后可增强CCAT1启动子活性, 加快CCAT1转录, 提示CCAT1激活受c-Myc诱导, CCAT1作为原癌基因, 可能作为GC临床治疗靶点. Park等^[40]研究利用RNA-Seq筛选发现GC中低表达BM742401, 结合临床数据统计分析显示, BM742401表达越低提示GC患者预后越差. 进一步研究^[40]表明, 过表达BM742401可抑制MMP9表达, 进而抑制GC细胞迁移能力, 提示BM742401可作为晚期GC患者治疗及预后标志物. Shang等^[41]研究发现GC患者组织高表达UCA1, 与GC恶性病理特征密切相关, 进一步研究显示抑制UCA1表达能够有效抑制GC恶性增殖并改善GC患者对阿霉素的耐药性. Zhou等^[42]研究发现GC内显著上调的CCAT1可直接调控导致miR-490表达下调, 并且miR-490也能反馈调节CCAT1表达, 同时miR-490直接靶向调控hnRNPA1表达, 进一步研究显示, CCAT1/miR-490/hnRNPA1通路能够直接调控GC迁移能力. 研究表明, GC中上调表

■创新盘点

本文对消化系统恶性肿瘤miRNA和lncRNA的近几年研究进展进行详细归纳, 并且重点概括总结了miRNA和lncRNA在结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中作用, 包括诊断、治疗及预后等方面.

■应用要点

本文对与消化系统恶性肿瘤相关的miRNA和lncRNA进行了归纳综述, 对当前临床实践有一定理论参考价值, 有助于这类肿瘤的预防、诊疗和预后, 以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点。

达的lncRNA主要包括SPRY4-IT1、CCAT2、linc-UBC1、CCAT1、LSINCT5、GAPLINC及PVT1; GC中下调表达的lncRNA主要有TUSC7、NPTN-IT1、LEIGC、AC138128.1及FENDRR。

2.4 miRNA、lncRNA与食道癌 食道癌(esophageal cancer, EC)是发病率、死亡率较高、存活率较低的恶性消化系肿瘤, 具备症状隐匿性, 大多数患者确诊时已属晚期, 提示提高EC早期诊断水平及寻求特异新型的治疗、预后标志物是迫切重要的^[43]。研究显示, EC中存在差异表达miRNA。Komatsu等^[44]研究发现鳞状EC患者血浆miR-21较正常人组显著增高, 并且高水平miR-21可促进EC侵袭与转移, 与EC复发密切相关。Kano等^[45]研究发现miR-145/143/133a/133b能够共同靶向作用于致癌基因*fascin1*, 进而调控EC细胞增殖迁移能力, 推测这些miRNA可能是潜在EC抑癌基因。Xu等^[46]研究发现STAT3和miR-181b互作激活进而调控下游CYLD表达, 参与调节EC细胞增殖。

目前, 只有少数lncRNA被发现与EC相关, EC lncRNA功能研究尚待深入开展。Wu等^[47]应用HELP-tagging测序研究Barrett食管甲基化, 结果显示AFAP1-AS1在Barrett食管和食管腺癌组织中过表达, 并且存在低甲基化, 进一步研究发现抑制AFAP1-AS1表达可抑制食管腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力, 并诱导食管腺癌细胞凋亡。Lv等^[48]应用qRT-PCR和原位杂交等技术检测食管鳞状细胞癌组织HOTAIR水平, 结果显示食管鳞状细胞癌组织存在高表达HOTAIR, 并且HOTAIR表达升高与食管鳞状细胞癌的TNM分期、分化和转移等正关联, 同时低表达HOTAIR患者生存率高于高表达HOTAIR患者, 提示HOTAIR表达水平与食管鳞癌的转移、复发及预后密切相关, 是食管鳞癌患者的独立预后因素。Wang等^[49]研究发现初期食管鳞状细胞癌低表达lncRNA-LET, 过表达lncRNA-LET明显抑制食管鳞状癌细胞迁移和侵袭, 并调节p53表达, 提示*lncRNA-LET*可作为抑癌基因调控食管鳞状细胞癌生长、转移, 是潜在的临床治疗靶点。

2.5 miRNA、lncRNA与胰腺癌 胰腺癌(pancreatic cancer, PC)恶化程度极高, 发生隐匿, 治愈率低, 预后极差, 在中国, PC发病率和死亡率呈逐年升高趋势^[50]。由于PC早期诊断困难、易侵

袭转移和耐药性强等特点, 导致目前尚未发现PC特异、有效的诊疗及预后标志物, 临床研究面临较多困难, 迫切需要寻求新型、特异、高效的诊疗标志物和治疗靶点^[50]。研究显示, 部分miRNA通过发挥抑癌或致癌基因作用, 参与调控PC发生、发展。Liu等^[51]研究发现PC患者血清内存在miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191的显著上调表达, 其中miR-21与PC患者生存率密切相关, 进一步的研究显示, 这7种血清miRNA作为PC诊疗及预后标志物的准确率高达83.6%, 明显高于传统诊断生物标志物CA19.9(56.4%)和CEA(36.4%), 提示7种血清miRNA可能是潜在的PC早期诊断及预后检测指标^[51]。Weiss等^[52]研究显示miR-10a表达升高可促进PC细胞转移侵袭, 抑制miR-10a表达则显著抑制PC细胞的转移和浸润, 进一步研究发现, 维A酸处理能够显著抑制miR-10a表达, 导致PC细胞转移降低, 但敲除PC细胞中HOXB1/3表达后, 维A酸处理只能抑制miR-10a表达, 不能阻碍PC转移。Sun等^[53]研究发现应用化疗药物Curcumin处理PC细胞可诱导miR-22表达升高和miR-199a*表达降低, 并且在MIAPaCa-2通过Curcumin诱导的miR-22升高或miR-22 agomir能够抑制靶基因*SP1*和*ESR1*表达, 反之抑制miR-22表达则导致靶基因*SP1*和*ESR1*表达下调, miRNA在PC抗化疗如化疗药物Curcumin过程发挥重要作用。Que等^[54]研究显示分离PC外泌体并敲除其中miRNAs表达后, 可激活树突状细胞增强细胞因子诱导的杀伤细胞抗PC作用, 进而增强外泌体免疫活性; Vorvis等^[55]研究综述了miRNAs在PC发生、发展过程发挥的重要调控作用, 及其参与调控的重要分子信号通路如KRAS、Notch通路等, 展望miRNAs在未来PC临床治疗中的广阔应用前景。

目前, PC发生、发展相关lncRNA研究尚少。Kim等^[56]研究显示PC组织中显著高表达HOTAIR, 并且抑制HOTAIR表达能够抑制PC侵袭、增殖和细胞周期, 同时诱导癌细胞凋亡, 进一步的体内研究发现, 抑制HOTAIR表达能够明显抑制裸鼠PC肿瘤生长, 提示HOTAIR属于PC的促癌因子, 极具临床前景。Tahira等^[57]研究发现29%的内含子或lncRNA异常表达与原发PC有关, 其中9个内含子lncRNA富集于MAPK信号通路, 与PC的发生、发展和转移密

切相关, 推测这些lncRNA可能是潜在的PC诊疗标志物. Hu等^[58]研究显示Fenofibrate处理可诱导LncRNA MEG3表达上调, 激活p53通路, 进而抑制PC细胞增殖.

2.6 miRNA, lncRNA与口腔癌 口腔癌(oral cancer, OC)是常见的头颈部恶性肿瘤之一. 研究显示, 部分miRNA参与调控某些OC前疾病的癌变过程, 与OC的发生、发展和化疗耐药密切相关. 口腔白斑是一类最常见的OPL和癌前状态. Cervigne等^[59]研究发现, 发生恶变口腔白斑和浸润型口腔鳞状细胞癌患者组织共有109个miRNA显著高表达, 其中miR-21、miR-181b和miR-345与口腔鳞状细胞癌恶化程度密切相关, 呈明显升高趋势, 提示过表达的miR-21、miR-181b和miR-345可作为口腔白斑恶变和口腔癌前的早期诊断标志物. Hebert等^[60]研究显示舌癌细胞中miR-98表达显著降低, 导致靶基因*HMGA2*表达升高, 致使舌癌细胞对CDDP和阿霉素的耐药能力增强, 并且口腔鳞状细胞癌细胞高表达miR-21、miR-23a、miR-23b、miR-205, 而miR-138、miR-184、miR-222等表达显著降低. He等^[61]研究发现口腔舌鳞癌中miR-21联合miR-375的口腔细胞学检查敏感度为100%, 特异性为64%, 组织检测敏感度为83%, 特异性为83%, 提示miR-21联合miR-375是口腔舌鳞癌最佳临床生物标志物.

Gibb等^[62]研究共发现325种口腔黏膜lncRNA, 其中60%的lncRNA在OC前病变组织存在显著异常表达, 提示这些lncRNA中存在潜在的OC前病变诊疗标志物. Gao等^[63]研究显示舌鳞状细胞癌上调表达lnc-PPP2R4-5, lnc-SPRR2D-1, lnc-MAN1A2-1, lnc-FAM46A-1, lnc-MBL2-4:1和lnc-MBL2-4:3, 相对地下调表达lnc-AL355149.1-1和lnc-STXBP5-1, 进一步研究发现, 利用紫杉醇和5-氟尿嘧啶处理舌鳞状癌细胞导致的lnc-MBL2-4:3和lnc-AL355149.1-1表达改变与舌鳞状细胞癌顺铂耐药性密切相关.

3 结论

肿瘤的发生、发展是由细胞生长因子(包括致癌因子和抑癌因子)组成的精细分子调控网络失调引起, 其中蛋白编码基因的异常表达在肿瘤发生、发展过程中发挥着重要调控作用. 然而, 随着近年来肿瘤相关miRNA研究迅

猛发展以及lncRNA的揭示, 大量研究结果表明, miRNA与lncRNA在肿瘤的发生、发展、转移、浸润以及复发过程, 既可发挥致癌基因作用, 也能扮演抑癌基因角色, 提示miRNA与lncRNA是肿瘤调控网络不可或缺的一部分, 可为当前临床肿瘤诊疗及预后研究提供新思路, 已逐渐成为当前临床肿瘤机制研究的热点.

miRNA与lncRNA介导了大量肿瘤发生、发展过程的转录、转录后及翻译等生物学进程, 同时两者间又有着非常微妙的相互作用关系. 与miRNA不同的是, lncRNA可以通过多种不同的方式参与调控基因/蛋白表达. lncRNA可以作为一种源RNA(ceRNA)与miRNA相互调控, 进而参与下游靶基因表达调控. 本文综述了近年来消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌及口腔癌等miRNA、lncRNA的研究进展, 并以部分miRNA和lncRNA为例探讨其与消化系统恶性肿瘤的密切联系, 以及他们在消化系统恶性肿瘤发生、发展以及患者临床预防、诊疗及预后过程中可能发挥的重要调控作用.

近年来, 随着肿瘤全基因组、转录组及蛋白质测序技术的广泛应用, 大量肿瘤相关miRNA与lncRNA陆续被揭示, 其中部分miRNA与lncRNA的异常表达引发的肿瘤发生、发展、浸润转移和复发的研究逐渐成为临床关注的焦点. 大量研究已经揭示miRNA的异常表达对消化系统恶性肿瘤的发生、发展具有重要调控作用, 提示部分miRNA可作为某些消化系统恶性肿瘤预防、诊疗及预后评估的生物标志物或靶点. 针对miRNA与消化系统恶性肿瘤的研究已充分说明了miRNA调控网络的复杂性, 他们既能受到上游转录因子调控, 也能靶向调控下游靶基因/靶蛋白表达, 这些复杂的调控网络又与肿瘤的增殖分化、侵袭转移以及药物耐受等各方面密切联系, 因此, 当前研究所揭示的这些潜在miRNA诊疗标志物最终进入临床推广应用, 还需开展更深入的研究工作与临床实践.

近年来, 部分研究揭示lncRNA在消化系统恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要角色, 参与调节了肿瘤细胞的凋亡、耐药以及转移侵袭等生物学过程. 然而, 当前lncRNA研究尚属初级阶段, 仅少数lncRNA机制被揭示, 大量lncRNA功能研究仍未揭晓, lncRNA

同行评价

本文综述了非编码RNA在消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌和口腔癌中的研究进展, 内容在消化系统肿瘤的诊断治疗中具有重要意义, 文章结构层次分明, 语句通顺流畅, 具有一定的新颖性、创新性、科学性及可读性.

相关实验技术存在局限, 进一步的临床应用仍面临很多困难。例如, lncRNA生物信息学数据库很不完善, 部分样本如血液、唾液、排泄物等lncRNA样本制备仍然困难, 肿瘤lncRNA动物模型建立以及特异性诱导内源lncRNA产生等技术存在较多难点, 以及当前已揭示的这些消化系统恶性肿瘤lncRNA在多种肿瘤细胞中均能异常表达, 挖掘具备组织、时空特异性的lncRNA仍是今后研究的重点。当然, 由于lncRNA总体数量很多, 调控模式呈多样化, 对其深入研究有助于阐明消化系统肿瘤细胞的复杂分子调控机制, 也有助于肿瘤的预防、诊疗和预后以及寻求临床新型肿瘤治疗靶点。

消化系统恶性肿瘤相关miRNA与lncRNA有望作为肿瘤预防、诊疗、预后以及判定分期的潜在生物标志物或治疗靶点, 可为消化系统恶性肿瘤的临床治疗等提供新的思路。

4 参考文献

- Tian J, Chen JS. Time trends of incidence of digestive system cancers in changle of China during 1988-2002. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4569-4571 [PMID: 16874875 DOI: 10.3748/wjg.v12.i28.4569]
- Zarate R, Boni V, Bandres E, Garcia-Foncillas J. MiRNAs and LincRNAs: Could they be considered as biomarkers in colorectal cancer? *Int J Mol Sci* 2012; 13: 840-865 [PMID: 22312290 DOI: 10.3390/ijms13010840]
- George J, Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 63-74 [PMID: 25632936 DOI: 10.1055/s-0034-1397350]
- Yang Q, Zhang RW, Sui PC, He HT, Ding L. Dysregulation of non-coding RNAs in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10956-10981 [PMID: 26494954 DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10956]
- Sugihara H, Ishimoto T, Miyake K, Izumi D, Baba Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Noncoding RNA Expression Aberration Is Associated with Cancer Progression and Is a Potential Biomarker in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 27824-27834 [PMID: 26610479 DOI: 10.3390/ijms161126060]
- Jin K, Luo G, Xiao Z, Liu Z, Liu C, Ji S, Xu J, Liu L, Long J, Ni Q, Yu X. Noncoding RNAs as potential biomarkers to predict the outcome in pancreatic cancer. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1247-1255 [PMID: 25750521 DOI: 10.2147/DDDT.S77597]
- Majem B, Rigau M, Reventós J, Wong DT. Non-coding RNAs in saliva: emerging biomarkers for molecular diagnostics. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 8676-8698 [PMID: 25898412 DOI: 10.3390/ijms16048676]
- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120-135 [PMID: 27144067 DOI: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103]
- 剧宏燕, 柴秀坤, 白文元. 结直肠癌的表观遗传学. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2128-2133
- Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- Wang Q, Huang Z, Ni S, Xiao X, Xu Q, Wang L, Huang D, Tan C, Sheng W, Du X. Plasma miR-601 and miR-760 are novel biomarkers for the early detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e44398 [PMID: 22970209 DOI: 10.1371/journal.pone.0044398]
- Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436 [PMID: 18230780 DOI: 10.1001/jama.299.4.425]
- Almeida AL, Bernardes MV, Feitosa MR, Peria FM, Tirapelli DP, Rocha JJ, Feres O. Serological under expression of microRNA-21, microRNA-34a and microRNA-126 in colorectal cancer. *Acta Cir Bras* 2016; 31 Suppl 1: 13-18 [PMID: 27142899 DOI: 10.1590/S0102-86502016001300004]
- Saus E, Brunet-Vega A, Iraola-Guzmán S, Pegueroles C, Gabaldón T, Pericay C. Long Non-Coding RNAs As Potential Novel Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Front Genet* 2016; 7: 54 [PMID: 27148353 DOI: 10.3389/fgene.2016.00054]
- Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
- Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011; 39: 169-175 [PMID: 21503572 DOI: 10.3892/ijo.2011.1007]
- Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, Ho T, Kassir Z, Moynihan AT, Vizgoft EK, Dunne R, Pimlott L, Young GP, Lapointe LC, Molloy PL. Colorectal Neoplasia Differentially Expressed (CRNDE), a Novel Gene with Elevated Expression in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas. *Genes Cancer* 2011; 2: 829-840 [PMID: 22393467 DOI: 10.1177/1947601911431081]
- Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, Halle D, Grinbaum R, Roistacher M, Bochem A, Dayanc BE, Ritter G, Gomceli I, Bostanci EB, Akoglu M, Chen YT, Old LJ, Gure AO. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012; 130: 1598-1606 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]

- 21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
- 20 Yang P, Xu ZP, Chen T, He ZY. Long noncoding RNA expression profile analysis of colorectal cancer and metastatic lymph node based on microarray data. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2465-2478 [PMID: 27217770 DOI: 10.2147/OTT.S102348]
 - 21 陈标, 朱萱. 长链非编码RNA在肝癌中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 4762-4768
 - 22 Nojima M, Matsui T, Tamori A, Kubo S, Shirabe K, Kimura K, Shimada M, Utsunomiya T, Kondo Y, Iio E, Naito Y, Ochiya T, Tanaka Y. Global, cancer-specific microRNA cluster hypomethylation was functionally associated with the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2016; 15: 31 [PMID: 27137948 DOI: 10.1186/s12943-016-0514-6]
 - 23 Yu G, Chen X, Chen S, Ye W, Hou K, Liang M. MiR-19a, miR-122 and miR-223 are differentially regulated by hepatitis B virus X protein and involve in cell proliferation in hepatoma cells. *J Transl Med* 2016; 14: 122 [PMID: 27150195 DOI: 10.1186/s12967-016-0888-7]
 - 24 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, Tanemura M, Tomokuni A, Takemasa I, Umeshita K, Kanto T, Doki Y, Mori M. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-175 [PMID: 21749846 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.026]
 - 25 He XX, Chang Y, Meng FY, Wang MY, Xie QH, Tang F, Li PY, Song YH, Lin JS. MicroRNA-375 targets AEG-1 in hepatocellular carcinoma and suppresses liver cancer cell growth in vitro and in vivo. *Oncogene* 2012; 31: 3357-3369 [PMID: 22056881 DOI: 10.1038/onc.2011]
 - 26 Ye LX, Fu CW, Jiang F, Cui YX, Meng W. [A meta-analysis of microRNA-149, microRNA-499 gene polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2016; 50: 445-450 [PMID: 27141902 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.05.011]
 - 27 Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, Negrini M, Miotto E, Croce CM, Patel T. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 2011; 30: 4750-4756 [PMID: 21625215 DOI: 10.1038/onc.2011.193]
 - 28 Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, Buck CR, Denk H, Schroeder R, Trauner M, Zatloukal K. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology* 2007; 132: 330-342 [PMID: 17241883 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.026]
 - 29 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
 - 30 Zhang M, Wang W, Li T, Yu X, Zhu Y, Ding F, Li D, Yang T. Long noncoding RNA SNHG1 predicts a poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis. *Biomed Pharmacother* 2016; 80: 73-79 [PMID: 27133041 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.036]
 - 31 Zhuang LK, Yang YT, Ma X, Han B, Wang ZS, Zhao QY, Wu LQ, Qu ZQ. MicroRNA-92b promotes hepatocellular carcinoma progression by targeting Smad7 and is mediated by long non-coding RNA XIST. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2203 [PMID: 27100897 DOI: 10.1038/cddis.2016.100]
 - 32 Liu Z, Wei X, Zhang A, Li C, Bai J, Dong J. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 functioned as an oncogene and autophagy promoter in hepatocellular carcinoma through sponging hsa-miR-30b-5p. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 1268-1275 [PMID: 27084450 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.054]
 - 33 Giudice A, D'Arena G, Crispo A, Tecce MF, Nocerino F, Grimaldi M, Rotondo E, D'Ursi AM, Scrima M, Galdiero M, Ciliberto G, Capunzo M, Franci G, Barbieri A, Bimonte S, Montella M. Role of Viral miRNAs and Epigenetic Modifications in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 6021934 [PMID: 26977250 DOI: 10.1155/2016/6021934]
 - 34 Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179 [PMID: 20234369 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608]
 - 35 Hashiguchi Y, Nishida N, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Mochizuki H, Hase K, Doki Y, Mori M. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. *Int J Oncol* 2012; 40: 1477-1482 [PMID: 22322911 DOI: 10.3892/ijo.2012.1363]
 - 36 Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2725-2733 [PMID: 21220473 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2132]
 - 37 Yan C, Yu J, Kang W, Liu Y, Ma Z, Zhou L. miR-935 suppresses gastric signet ring cell carcinoma tumorigenesis by targeting Notch1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470: 68-74 [PMID: 26742429 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.116]
 - 38 Zheng H, Zhang F, Lin X, Huang C, Zhang Y, Li Y, Lin J, Chen W, Lin X. MicroRNA-1225-5p inhibits proliferation and metastasis of gastric carcinoma through repressing insulin receptor substrate-1 and activation of β -catenin signaling. *Oncotarget* 2016; 7: 4647-4663 [PMID: 26684358 DOI: 10.18632/oncotarget.6615]
 - 39 Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 437-445 [PMID: 23143645 DOI: 10.1007/s00432-012-1324-x]

- 40 Park SM, Park SJ, Kim HJ, Kwon OH, Kang TW, Sohn HA, Kim SK, Moo Noh S, Song KS, Jang SJ, Sung Kim Y, Kim SY. A known expressed sequence tag, BM742401, is a potent lincRNA inhibiting cancer metastasis. *Exp Mol Med* 2013; 45: e31 [PMID: 23846333 DOI: 10.1038/emmm.2013.59]
- 41 Shang C, Guo Y, Zhang J, Huang B. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1061-1067 [PMID: 27056384 DOI: 10.1007/s00280-016-3029-3]
- 42 Zhou B, Wang Y, Jiang J, Jiang H, Song J, Han T, Shi J, Qiao H. The long noncoding RNA colon cancer-associated transcript-1/ miR-490 axis regulates gastric cancer cell migration by targeting hnRNPA1. *IUBMB Life* 2016; 68: 201-210 [PMID: 26825578 DOI: 10.1002/iub.1474]
- 43 Tan C, Qian X, Guan Z, Yang B, Ge Y, Wang F, Cai J. Potential biomarkers for esophageal cancer. *Springerplus* 2016; 5: 467 [PMID: 27119071 DOI: 10.1186/s40064-016-2119-3]
- 44 Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, Kosuga T, Iitaka D, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 104-111 [PMID: 21673684 DOI: 10.1038/bjc.2011.198]
- 45 Kano M, Seki N, Kikkawa N, Fujimura L, Hoshino I, Akutsu Y, Chiyomaru T, Enokida H, Nakagawa M, Matsubara H. miR-145, miR-133a and miR-133b: Tumor-suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127: 2804-2814 [PMID: 21351259 DOI: 10.1002/ijc.25284]
- 46 Xu DD, Zhou PJ, Wang Y, Zhang L, Fu WY, Ruan BB, Xu HP, Hu CZ, Tian L, Qin JH, Wang S, Wang X, Li YC, Liu QY, Ren Z, Zhang R, Wang YF. Reciprocal activation between STAT3 and miR-181b regulates the proliferation of esophageal cancer stem-like cells via the CYLD pathway. *Mol Cancer* 2016; 15: 40 [PMID: 27189061 DOI: 10.1186/s12943-016-0521-7]
- 47 Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, Abraham JM, Ibrahim S, Bartenstein M, Hussain Z, Suzuki M, Yu Y, Chen W, Eng C, Greally J, Verma A, Meltzer SJ. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 956-966.e4 [PMID: 23333711 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.019]
- 48 Lv XB, Lian GY, Wang HR, Song E, Yao H, Wang MH. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One* 2013; 8: e63516 [PMID: 23717443 DOI: 10.1371/journal.pone.0063516]
- 49 Wang PL, Liu B, Xia Y, Pan CF, Ma T, Chen YJ. Long non-coding RNA-Low Expression in Tumor inhibits the invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by regulating p53 expression. *Mol Med Rep* 2016; 13: 3074-3082 [PMID: 26935396 DOI: 10.3892/mmr.2016.4913]
- 50 孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 3663-3669
- 51 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]
- 52 Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, Vlecken DH, Aghdassi A, Partecke LI, Heidecke CD, Lerch MM, Bagowski CP. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009; 137: 2136-2145.e1-e7 [PMID: 19747919 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.065]
- 53 Sun M, Estrov Z, Ji Y, Coombes KR, Harris DH, Kurzrock R. Curcumin (diferuloylmethane) alters the expression profiles of microRNAs in human pancreatic cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 464-473 [PMID: 18347134 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2272]
- 54 Que RS, Lin C, Ding GP, Wu ZR, Cao LP. Increasing the immune activity of exosomes: the effect of miRNA-depleted exosome proteins on activating dendritic cell/cytokine-induced killer cells against pancreatic cancer. *J Zhejiang Univ Sci B* 2016; 17: 352-360 [PMID: 27143262 DOI: 10.1631/jzus.B1500305]
- 55 Vorvis C, Koutsoumpa M, Iliopoulos D. Developments in miRNA gene signaling pathways in pancreatic cancer. *Future Oncol* 2016; 12: 1135-1150 [PMID: 26984178 DOI: 10.2217/fon-2015-0050]
- 56 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]
- 57 Tahira AC, Kubrusly MS, Faria MF, Dazzani B, Fonseca RS, Maracaja-Coutinho V, Verjovski-Almeida S, Machado MC, Reis EM. Long noncoding intronic RNAs are differentially expressed in primary and metastatic pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2011; 10: 141 [PMID: 22078386 DOI: 10.1186/1476-4598-10-141]
- 58 Hu D, Su C, Jiang M, Shen Y, Shi A, Zhao F, Chen R, Shen Z, Bao J, Tang W. Fenofibrate inhibited pancreatic cancer cells proliferation via activation of p53 mediated by upregulation of LncRNA MEG3. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471: 290-295 [PMID: 26850851 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.169]
- 59 Cervigne NK, Reis PP, Machado J, Sadikovic B, Bradley G, Galloni NN, Pintilie M, Jurisica I, Perez-Ordóñez B, Gilbert R, Gullane P, Irish J, Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4818-4829 [PMID: 19776030 DOI: 10.1093/hmg/ddp446]
- 60 Hebert C, Norris K, Scheper MA, Nikitakis N, Sauk JJ. High mobility group A2 is a target for miRNA-98 in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2007; 6: 5 [PMID: 17222355]

- DOI: 10.1186/1476-4598-6-5]
- 61 He Q, Chen Z, Cabay RJ, Zhang L, Luan X, Chen D, Yu T, Wang A, Zhou X. microRNA-21 and microRNA-375 from oral cytology as biomarkers for oral tongue cancer detection. *Oral Oncol* 2016; 57: 15-20 [PMID: 27208839 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.03.017]
- 62 Gibb EA, Enfield KS, Stewart GL, Lonergan KM, Chari R, Ng RT, Zhang L, MacAulay CE, Rosin MP, Lam WL. Long non-coding RNAs are expressed in oral mucosa and altered in oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2011; 47: 1055-1061 [PMID: 21835683 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.008]
- 63 Gao W, Chan JY, Wong TS. Long non-coding RNA deregulation in tongue squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 405860 [PMID: 25045670 DOI: 10.1155/2014/405860]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

