

长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值

李佳茜, 孙青

李佳茜, 孙青, 潍坊医学院临床医学院病理与病理生理学系
山东省潍坊市 261000

孙青, 山东省千佛山医院病理科 山东省济南市 250014

孙青, 教授, 主任医师, 主要从事结直肠癌转移的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81272420.

作者贡献分布: 本文由李佳茜初步完成; 孙青审校.

通讯作者: 孙青, 教授, 主任医师, 250014, 山东省济南市历下区经十路16766号, 山东省千佛山医院病理科.

sunqing@sdhospital.com
电话: 0531-89268155

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-05-24

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-09-08

Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value

Jia-Xi Li, Qing Sun

Jia-Xi Li, Qing Sun, Department of Pathology and Pathophysiology, Clinical Medicine College of Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Qing Sun, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Ji'nan 250014, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272420.

Correspondence to: Qing Sun, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, 16766 Jingshi Road, Lixia District, Ji'nan 250014, Shandong Province, China. sunqing@sdhospital.com

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-09-08

Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive tract. The occurrence and development of colorectal cancer are a complicated multi-factorial and multi-step process. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-protein coding transcripts with a length longer than 200 nucleotides. LncRNAs have been demonstrated to be involved in the development of multiple diseases by acting as bait, signal, scaffold, or leader molecules to regulate the expression of multiple genes at the transcriptional or epigenetic levels. LncRNAs are also of great clinical value in colorectal cancer, and can be used for the diagnosis, prevention, treatment, and prognosis evaluation of colorectal cancer. In this paper, we review the progress in research of lncRNAs in colorectal cancer and discuss their current and potential applications in this malignancy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Colorectal cancer; Transcription

Li JX, Sun Q. Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2261>

背景资料

随着分子生物学技术的发展, 结直肠癌相关长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)相继被发现, 均不同程度地影响肿瘤的发生发展、转移侵袭及预后. 他们很可能成为结直肠癌新型的诊断和预后标志物.

同行评议者

陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 马大烈, 教授, 主任医师, 长海医院病理科; 赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

■ 研究前沿

各种LncRNA在结直肠癌发生发展中是否有协同作用, 怎样将LncRNA应用于临床是该领域亟待研究的问题。

摘要

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发生和发展是一个涉及多因素、多步骤的复杂过程。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于200个核苷酸, 缺乏开放阅读框, 无蛋白质编码功能的RNA。通过诱饵分子、信号分子、支架分子、引导分子等4种形式在转录、转录后和表观遗传学多个水平调控基因的表达, 参与了多种疾病的发生发展。同时, LncRNA在结直肠癌的临床应用中也有重大价值, 参与结直肠癌的诊断、预防、治疗与预后。本文就近年来人们对于LncRNA与结直肠癌关系的研究进展作一综述, 并探讨通过LncRNA治疗结直肠癌的现状和前景。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 结直肠癌; 转录

核心提要: 本文综述了已经过实验研究证实的与结直肠癌有关的重要长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA), 介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用。

李佳茜, 孙青. 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2261>

0 引言

近年来, 随着人们生活方式的改变, 生活水平的提高, 以及中国老龄化社会的到来, 中国结直肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势。2012年结直肠癌全球新发病例约为136.06万, 居恶性肿瘤第3位; 死亡病例约为69.39万, 居恶性肿瘤第4位^[1]。因此寻找早期有效诊断和治疗结直肠癌的标志物迫在眉睫。随着对长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)研究的不断深入, LncRNA的生物学功能, 在肿瘤细胞生物学行为中的作用, 以及在肿瘤诊断和治疗的潜在价值也逐渐引起人们的注意, 希望通过LncRNA的研究找到针对结直肠癌诊断和治疗的新思路。

1 LncRNA的概述

1.1 概念与认识 目前公认, LncRNA是指长度

大于200个核苷酸, 广泛存在于细胞核和细胞质内, 不能编码蛋白质但具有基因表达调节功能的一类RNA^[2], 在人类基因组中占至少90%的转录序列。根据LncRNA与蛋白质编码基因的位置关系, 可分为正义、反义、双向、基因内、基因间5种类型^[3]。而根据其分子机制, 又可以分为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子^[4]。LncRNA具有数量多、类型多和作用模式多等特点, 他们的表达具有时空特异性和组织特异性^[5], 广泛参与机体众多生理、病理过程。

1.2 功能与作用机制 LncRNA在转录调控、转录后调控及表观遗传学调控层面发挥着重要的作用。他们的生物学功能包括: 染色体修饰、X染色体沉默、DNA甲基化、干扰核内运输、转录激活或沉默等^[4-6]。主要作用方式为: (1)通过与mRNA形成互补链干扰mRNA的剪切^[7]; (2)直接与蛋白质结合调节其活性或改变其细胞质定位^[8]; (3)通过抑制RNA聚合酶影响下游基因表达^[9]; (4)通过介导染色质重构及组蛋白修饰影响下游基因表达^[9]; (5)作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)参与调控基因表达^[10]; (6)通过在蛋白编码基因上游启动子区发生转录干扰下游基因的表达^[11]。总之, LncRNA可以通过复杂的机制来调节基因、甚至整条染色体的表达, 越来越多的研究表明LncRNA的异常表达在致癌和抑癌中具有举足轻重的作用。

2 LncRNA在结直肠癌中异常表达和作用

研究发现, 一些LncRNA通过上调或下调的异常表达来影响细胞周期、抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 从而影响了肿瘤的进程。

2.1 结直肠癌患者表达上调的LncRNA

2.1.1 母源性印记基因19转录因子: 母源性印记基因19转录因子(imprinted maternally expressed transcript, *H19*)基因位于人类染色体11P15.5, 长度约为2300 nt, 主要分布于细胞质内, 是一个高度保守的具有印记特征的基因, 通过反式调节印记基因网络调节细胞生长, 其高表达已被证实有促癌作用^[12]。Han等^[13]研究发现, *H19*可以通过结合eIF4A3-一个通过mRNA前剪接装载到mRNA上的核心外显子连接组分, 来加速细胞周期进程, 从而促进结直肠癌细胞的增殖。

2.1.2 结直肠癌差异表达基因-h: 结直肠癌差异表达基因-h(colorectal neoplasia differentially expressed-h, *CRNDE-h*)定位于人类染色体16q12.2, 长度为1059 nt^[14]. 2011年, Graham等^[15]研究发现CRNDE-h在结直肠癌肿瘤组织中表达上调. Ellis等^[16]进一步研究证实, *CRNDE*是PI3K/Akt/mTOR和Raf/MAPK通路的下游目的基因, 其包含一段高度保守的转录序列-gVC-In4, 并通过胰岛素/胰岛素样生长因子发生作用, 从而使得CRNDE在结直肠癌中高表达. *IRX5* mRNA是由CRNDE邻近的蛋白质编码基因IRX5编码的, 已被证实可以通过调节细胞凋亡来促进肿瘤的发生、发展. Liu等^[14]通过斯皮尔曼相关分析142例结直肠癌组织中LncRNA CRNDE-h和IRX5 mRNA的表达水平, 证实CRNDE-h的表达与IRX5 mRNA的表达呈显著正相关, 从而在结直肠癌中起到致癌基因的作用. 但是, Liu等^[14]并没有清楚地证明CRNDE-h在肿瘤发生中的分子功能, 仍需进一步探索研究.

2.1.3 胃腺癌预测长链非编码RNA: 胃腺癌预测长链非编码RNA(gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA, GAPLINC)是一条长度为924 bp的长链非编码RNA. Yang等^[17]通过原位杂交分析已证实, 高表达的GAPLINC可以增大结直肠癌患者肿瘤体积, 提高T、N分期, 提高死亡率, 减少结直肠癌患者生存时间; 同时, 通过体内及体外实验表明, GAPLINC低表达可以抑制结直肠肿瘤细胞增殖和侵袭. 进一步研究发现, GAPLINC通过结合PSF蛋白和NONO蛋白来提高SNAI2的表达, 从而可以促进结直肠肿瘤细胞的侵袭. CD44是一种在多种生物学过程中发挥重要作用的细胞表面跨膜糖蛋白^[18], 同时也是多种实体肿瘤的干细胞标志物, 可以促进肿瘤的发生和进展^[19]. Wu等^[20]研究发现, GAPLINC可以通过竞争miR211-3p来上调CD44的表达, 进而促进结直肠肿瘤细胞的增殖.

2.2 结直肠癌患者表达下调的LncRNA

2.2.1 母系印记表达基因3: 母系印记表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)定位于染色体14q32, 长度约为1700 bp. *MEG3*在许多正常细胞中表达, 尤其在脑和脑垂体呈高表达, 但在许多原发性肿瘤中表达下调乃至缺失^[21,22]. 朱栋良等^[23]研究发现, 结直肠癌细胞中MEG3的表达明显降低, 在结直肠癌中过

表达MEG3可以抑制细胞的侵袭、迁移能力, 同时发现表达MEG3可以显著抑制MMP-2及MMP-9的表达, 而上调TIMP-2的表达, 从而为MEG3调控结直肠细胞的侵袭迁移提供了可能的理论依据. Sheng等^[24]发现, *MEG3*可作为转录协同活化因子激活p53的表达, 同时, 还可以与MDM2或p53形成复合物, 阻断p53的降解, 从而产生抑癌效应. Yin等^[25]通过对62例结直肠肿瘤组织及相应癌旁组织的研究发现, 结直肠癌患者组织中MEG3表达下降, 并且与组织学分级、肿瘤浸润深度、TNM分期有明显联系. 进一步体内及体外实验显示, *MEG3*表达量升高可以有效地抑制结直肠肿瘤细胞增殖. 这为结直肠癌的治疗提供了一个新的分子靶点.

2.2.2 生长阻滞特异性转录子5: 生长阻滞特异性转录子5(growth arrest-specific transcript 5, *GAS5*)定位于人类染色体1q25.1, 全长630 nt^[26]. 近年来研究表明, *GAS5*在多种肿瘤组织中呈低表达, 表现为抑癌基因的作用. *GAS5*可以与DNA糖皮质激素受体元件竞争结合糖皮质激素受体的DNA结合域, 从而发挥诱饵分子的作用. 2014年, Yin等^[27]以66例结直肠癌患者肿瘤组织和相邻正常组织作为标本进行研究, 首先通过qRT-PCR发现*GAS5*在癌组织中表达量明显低于癌旁正常组织, 并且当肿瘤组织体积越大、组织学分级越低、TNM分期越高时, *GAS5*表达水平越低. 进一步的体内及体外实验中, 对结直肠癌细胞过表达*GAS5*后, 其生长均受到抑制. 上述实验表明, *GAS5*表达下调在结直肠癌发生、发展中起着重要作用.

2.2.3 ncRuPAR: ncRuPAR是新检测出的一条LncRNA. 研究^[28]发现, 高表达的蛋白酶活化受体-1(protease-activated receptor-1, PAR-1)可以促进肿瘤生长、侵袭和转移. 在高侵袭性乳腺癌^[29]、结肠癌^[30]和晚期前列腺癌^[31]中已检测出了PAR-1的过度表达. Liu等^[32]已证实ncRuPAR的潜在机制可以抑制PAR-1的表达从而抑制胃癌的进展. Yan等^[33]用qRT-PCR检测了105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR和PAR-1的表达量, 发现肿瘤组织中ncRuPAR表达量较相邻正常组织明显下降, 但是PAR-1的表达量较正常组织明显升高. 这提示ncRuPAR可能通过下调PAR-1的表达来抑制结直肠癌进程, 但仍需进一步实验证明.

随着近年来对LncRNA研究的深入, 越来越

创新盘点

本文系统介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用.

应用要点

本文提到的多种LncRNA可以作为结直肠癌的早期诊断指标以及预后指标, 以相关LncRNA为药物靶点的新药研发可能给结直肠癌患者的治疗带来新希望。

越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被发现: 高表达的MALAT1可以通过促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡来发挥促癌作用^[34]; PVT1的上调能够促进结直肠癌细胞的增殖能力^[35]; Zhou等^[36]研究发现, GHET1在结直肠癌患者组织中高表达, 并可以通过促进上皮细胞间质转化来促进结直肠癌细胞增殖和转移; CCTA2能够提高肿瘤细胞染色体不稳定性, 其表达升高可以促进结直肠癌肿瘤细胞的增殖和转移^[37]; 同源基因的转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是一个具有反式调控作用的LncRNA, 其上调可以通过PRC2复合物的募集从而进行染色质修饰并沉默多个靶基因的表达, 激活癌细胞侵袭和转移, 促进结直肠癌的发生、发展^[38]; ANRIL已被证实在结直肠癌中表达量升高, 可以通过p15/p16-pRb通路正调节结直肠癌细胞增殖^[39], ANRIL上调与TNM分期、Duke分期及淋巴转移相关; Guo等^[40]研究发现, BANCR在结直肠癌中高表达, 与淋巴结转移和肿瘤分期有关, 可以通过MEK/细胞外信号调节激酶依赖性机制引起上皮细胞间质转化, 从而诱导增强细胞凋亡; TUG1在结直肠癌中呈高表达状态, 通过激活上皮间质转化相关基因的表达促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭^[41]。

3 LncRNA在结直肠癌中的临床价值

3.1 LncRNA与结直肠癌的诊断 近年来研究表明, LncRNA在肿瘤组织中的异常表达, 大大提高了LncRNA作为肿瘤标志物在临床诊断中的可能性。Nissan等^[42]发现, 结直肠癌患者组织中结肠癌相关转录因子1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)的表达量比正常肠黏膜组织平均高235倍; 同时, CCAT1在早期肿瘤组织及晚期肿瘤组织中均呈高表达状态, 并且在40%的结直肠癌患者外周血中表达上调。提示CCAT1的异常表达与结直肠癌显著相关, 并且贯穿结直肠癌发生、发展的整个过程, 包括: 腺瘤性息肉、结直肠癌、结直肠癌淋巴转移及肝转移。显然, CCAT1在结直肠癌的诊断中具有潜在优势。

此外, 还有多种LncRNA也具有诊断价值。Yan等^[33]通过分析105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR表达量的ROC曲线发现, 组织中的ncRuPAR的表达量可以区分结直肠癌患者与健康者, 其灵敏

度为97.14%, 特异度为65.87%, 预测结直肠癌的精确度为82.86%。Graham等^[15]发现, 血浆中CRNDE-h表达量区分结直肠癌患者和健康者的灵敏度为87%, 特异度为93%。结直肠癌患者肿瘤组织中HOTAIR表达灵敏度为76%, 特异度为92.5%^[43]。

3.2 LncRNA与结直肠癌的预防与治疗 放疗、化疗是临床治疗结直肠癌的重要手段之一, 因此, 许多研究人员对于LncRNA与结直肠癌患者放化疗的关系也进行了深入研究。Yang等^[44]等研究发现, 下调HOTAIR不但可以抑制肿瘤增殖和侵袭, 还能够提高结直肠癌放疗敏感性。Wang等^[45]发现, LncRNA-P21在结直肠癌组织及细胞系中表达下降, 并且可以通过抑制wnt/ β -catenin信号通路来促进细胞凋亡, 从而提高结直肠癌对放疗的敏感性。Ma等^[46]研究发现, 结直肠癌患者中, CCAL表达量低者比CCAL表达量高者对辅助化疗更为敏感。众所周知, 肿瘤化疗失败的主要原因是肿瘤细胞耐药性的产生, 近期有研究^[47,48]发现, LncRNA AK126698和UCA1都可以通过wnt通路来调控不同癌细胞的顺铂耐药性。GAS5上调已被证实可以增强细胞对化疗药物的敏感性^[27]。这些研究都为结直肠癌的放疗和化疗提供了潜在的靶点。

3.3 LncRNA与结直肠癌的预后 随着研究的深入, 研究人员发现多种LncRNA的异常表达与结直肠癌患者临床预后有着密切关系。一些LncRNA可以作为结直肠癌患者总生存率的独立预后指标, 如H19^[13]、CRNDE-h^[14]、MEG3^[25]、PCAT-1^[49]。众所周知, 转移是影响结直肠癌患者预后的一个重要因素, 许多LncRNA表达水平已被证实与结直肠癌的转移有关, 如ncRuPAR^[33]、91H^[50]、PCAT-1^[49]、HOTAIR^[38]、MALAT1^[34]。Wu等^[38]研究发现, HOTAIR在结直肠癌组织中的上调能显著提高结直肠癌细胞的侵袭能力, 并且与结直肠癌侵犯深度、淋巴结转移及远处转移呈正相关, 使患者复发率增加, 所以HOTAIR可以评定结直肠癌恶性程度和预后复发。Yang等^[34]研究发现, MALAT1的高表达可以促进结直肠癌细胞的增殖和转移, 患者总生存率显著缩短, 与不良预后密切相关。

4 总结与展望

近年来, 随着结直肠癌发病率的日益升高以及对于LncRNA研究的日渐深入, LncRNA与结

直肠癌的关系越来越引起研究人员的注意。越来越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被人们发现,但其作用机制还不清楚,在临床应用也存在许多问题。比如:(1)研究主要集中在结直肠癌肿瘤组织中LncRNA的表达水平,对于外周血、尿液以及唾液中的LncRNA的研究少见;(2)对于LncRNA的研究绝大多数是在动物水平、组织水平以及细胞水平上的研究,缺乏大规模、大样品的循证医学数据支持。不久的将来,研究人员将会针对这些问题进行研究,而LncRNA将会为结直肠癌的诊断、预防、治疗以及预后开辟一条新的途径。

5 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2010; 1: 2-21 [PMID: 21956903 DOI: 10.1002/wrna.5]
- 3 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]
- 4 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 5 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]
- 6 Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1895-1910 [PMID: 23748105 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.030]
- 7 Beltran M, Puig I, Peña C, García JM, Alvarez AB, Peña R, Bonilla F, de Herreros AG. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Genes Dev* 2008; 22: 756-769 [PMID: 18347095 DOI: 10.1101/gad.455708]
- 8 Feng J, Bi C, Clark BS, Mady R, Shah P, Kohtz JD. The Evt-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator. *Genes Dev* 2006; 20: 1470-1484 [PMID: 16705037 DOI: 10.1101/gad.1416106]
- 9 Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science* 2008; 322: 750-756 [PMID: 18974356 DOI: 10.1126/science.1163045]
- 10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
- 11 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 12 Tsang WP, Ng EK, Jin H, Yu J, Sung JJ, Kwok TT. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 350-358 [PMID: 19926638 DOI: 10.1093/carcin/bgp181]
- 13 Han D, Gao X, Wang M, Qiao Y, Xu Y, Yang J, Dong N, He J, Sun Q, Lv G, Xu C, Tao J, Ma N. Long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis of colorectal cancer and promotes tumor growth by recruiting and binding to eIF4A3. *Oncotarget* 2016; 7: 22159-22173 [PMID: 26989025 DOI: 10.18632/oncotarget.8063]
- 14 Liu T, Zhang X, Yang YM, Du LT, Wang CX. Increased expression of the long noncoding RNA CRNDE-h indicates a poor prognosis in colorectal cancer, and is positively correlated with IIRX5 mRNA expression. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 1437-1448 [PMID: 27042112 DOI: 10.2147/OTT.S98268]
- 15 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]
- 16 Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 372-386 [PMID: 24184209 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.10.016]
- 17 Yang P, Chen T, Xu Z, Zhu H, Wang J, He Z. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO. *Oncotarget* 2016; 7: 42183-42194 [PMID: 27259250 DOI: 10.18632/oncotarget.9741]
- 18 Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target* 2015; 23: 605-618 [PMID: 26453158 DOI: 10.3109/1061186X.2015.1052072]
- 19 Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, Teng Z, Zheng G, Wang S, Liu Y, Cui L, Yu X. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3595-3606 [PMID: 26064255]
- 20 Wu X, He X, Li S, Xu X, Chen X, Zhu H. Long Non-Coding RNA uc002kmd.1 Regulates CD44-Dependent Cell Growth by Competing for miR-211-3p in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0151287 [PMID: 26974151 DOI: 10.1371/journal.pone.0151287]
- 21 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 22 Lu KH, Li W, Liu XH, Sun M, Zhang ML, Wu WQ, Xie WP, Hou YY. Long non-coding RNA

同行评价

本文较为系统地综述了几种与结直肠癌相关的LncRNA, 撰写比较规范。

- MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression. *BMC Cancer* 2013; 13: 461 [PMID: 24098911 DOI: 10.1186/1471-2407-13-461]
- 23 朱栋良, 尹小平, 王芳元. 长链非编码RNA母系表达基因3对结直肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 296-300
- 24 Sheng X, Li J, Yang L, Chen Z, Zhao Q, Tan L, Zhou Y, Li J. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 277-285 [PMID: 24859196 DOI: 10.3892/or.2014.3208]
- 25 Yin DD, Liu ZJ, Zhang E, Kong R, Zhang ZH, Guo RH. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 4851-4859 [PMID: 25636452 DOI: 10.1007/s13277-015-3139-2]
- 26 Isin M, Ozgur E, Cetin G, Erten N, Aktan M, Gezer U, Dalay N. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 255-259 [PMID: 24583225 DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.010]
- 27 Yin D, He X, Zhang E, Kong R, De W, Zhang Z. Long noncoding RNA GAS5 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 253 [PMID: 25326054 DOI: 10.1007/s12032-014-0253-8]
- 28 Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 79-94 [PMID: 17251915 DOI: 10.1038/nrc2069]
- 29 Even-Ram S, Uziel B, Cohen P, Grisaru-Granovsky S, Mao Z, Ginzburg Y, Reich R, Vlodavsky I, Bar-Shavit R. Thrombin receptor overexpression in malignant and physiological invasion processes. *Nat Med* 1998; 4: 909-914 [PMID: 9701242 DOI: 10.1038/nm0898-909]
- 30 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol* 2003; 162: 1503-1513 [PMID: 12707033 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64283-6]
- 31 Daaka Y. G proteins in cancer: the prostate cancer paradigm. *Sci STKE* 2004; 2004: re2 [PMID: 14734786 DOI: 10.1126/stke.2162004re2]
- 32 Liu L, Yan B, Yang Z, Zhang X, Gu Q, Yue X. ncRuPAR inhibits gastric cancer progression by down-regulating protease-activated receptor-1. *Tumour Biol* 2014; 35: 7821-7829 [PMID: 24817013 DOI: 10.1007/s13277-014-2042-6]
- 33 Yan B, Gu W, Yang Z, Gu Z, Yue X, Gu Q, Liu L. Downregulation of a long noncoding RNA-ncRuPAR contributes to tumor inhibition in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 11329-11335 [PMID: 25119598 DOI: 10.1007/s13277-014-2465-0]
- 34 Yang MH, Hu ZY, Xu C, Xie LY, Wang XY, Chen SY, Li ZG. MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 166-174 [PMID: 25446987 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.11.013]
- 35 Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Mimori K. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2014; 110: 164-171 [PMID: 24196785 DOI: 10.1038/bjc.2013.698]
- 36 Zhou J, Li X, Wu M, Lin C, Guo Y, Tian B. Knockdown of Long Noncoding RNA GHET1 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Colorectal Cancer. *Oncol Res* 2016; 23: 303-309 [PMID: 27931286 DOI: 10.3727/096504016X14567549091305]
- 37 Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013; 23: 1446-1461 [PMID: 23796952 DOI: 10.1101/gr.152942.112]
- 38 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
- 39 Naemura M, Tsunoda T, Inoue Y, Okamoto H, Shirasawa S, Kotake Y. ANRIL regulates the proliferation of human colorectal cancer cells in both two- and three-dimensional culture. *Mol Cell Biochem* 2016; 412: 141-146 [PMID: 26708220 DOI: 10.1007/s11010-015-2618-5]
- 40 Guo Q, Zhao Y, Chen J, Hu J, Wang S, Zhang D, Sun Y. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett* 2014; 8: 869-875 [PMID: 25013510 DOI: 10.3892/ol.2014.2154]
- 41 Wang L, Zhao Z, Feng W, Ye Z, Dai W, Zhang C, Peng J, Wu K. Long non-coding RNA TUG1 promotes colorectal cancer metastasis via EMT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 51713-51719 [PMID: 27421138 DOI: 10.18632/oncotarget.10563]
- 42 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: 21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
- 43 Svoboda M, Slysokova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielick L, Levy M, Lipska L,

- Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 44 Yang XD, Xu HT, Xu XH, Ru G, Liu W, Zhu JJ, Wu YY, Zhao K, Wu Y, Xing CG, Zhang SY, Cao JP, Li M. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 479-487 [PMID: 26549670 DOI: 10.3892/or.2015.4397]
- 45 Wang G, Li Z, Zhao Q, Zhu Y, Zhao C, Li X, Ma Z, Li X, Zhang Y. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 1839-1845 [PMID: 24573322 DOI: 10.3892/or.2014.3047]
- 46 Ma Y, Yang Y, Wang F, Moyer MP, Wei Q, Zhang P, Yang Z, Liu W, Zhang H, Chen N, Wang H, Wang H, Qin H. Long non-coding RNA CCAL regulates colorectal cancer progression by activating Wnt/ β -catenin signalling pathway via suppression of activator protein 2 α . *Gut* 2016; 65: 1494-1504 [PMID: 25994219 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308392]
- 47 Yang Y, Li H, Hou S, Hu B, Liu J, Wang J. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell. *PLoS One* 2013; 8: e65309 [PMID: 23741487 DOI: 10.1371/journal.pone.0065309]
- 48 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* 2014; 281: 1750-1758 [PMID: 24495014 DOI: 10.1111/febs.12737]
- 49 Ge X, Chen Y, Liao X, Liu D, Li F, Ruan H, Jia W. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 588 [PMID: 23640607 DOI: 10.1007/s12032-013-0588-6]
- 50 Deng Q, He B, Gao T, Pan Y, Sun H, Xu Y, Li R, Ying H, Wang F, Liu X, Chen J, Wang S. Up-regulation of 91H promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis for patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103022 [PMID: 25058480 DOI: 10.1371/journal.pone.0103022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

