

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.025>

长链非编码 RNA 与肝细胞癌的发生和发展

祝常青¹, 汤伟伟² 综述 申丽娟¹ 审校

(昆明医科大学 1. 基础医学院病理教研室; 2. 口腔医学院, 昆明 650000)

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸不编码蛋白质的RNA, 广泛参与调控多种癌症的发生发展。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种由多种病因引起的复杂疾病, 研究发现lncRNA与HCC的发生发展密切相关, 近年来已揭示了HCC中的一些失调的lncRNA, 并对几种lncRNA在HCC中的作用进行了探究, 表明lncRNA具有HCC治疗靶点的潜力。本文对HCC中已知失调的lncRNA及HCC中lncRNA的生物学作用和潜在的分子机制进行综述, 以更好地了解lncRNA在HCC中发挥其功能的分子机制, 并为未来研究提供策略和方向。

[关键词] 长链非编码RNA; 肝细胞癌; 转移; 分子机制

Long non-coding RNA in the development of hepatocellular carcinoma

ZHU Changqing¹, TANG Weiwei², SHEN Lijuan¹

(1. Department of Pathology, College of Basic Medicine; 2. College of Stomatology, Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of RNA with more than 200 nucleotides in length. It is widely involved in regulating the development of various cancers. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a complex disease caused by a variety of causes, the study found that lncRNA and HCC development and development are closely related. Some of the dysregulated lncRNAs in HCC have been revealed in recent years and the effects of several lncRNAs in HCC have been explored. These findings suggest that lncRNA has the potential to target HCC therapy. In this paper, we reviewed the biological functions and potential molecular mechanisms of lncRNA, and the molecular mechanism of lncRNA in HCC, to help to better understand the molecular mechanism of lncRNA in HCC and to provide strategies for future research and direction.

Keywords long non-coding RNA; hepatocellular carcinoma; metastasis; molecular mechanism

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-04

通信作者 (Corresponding author): 申丽娟, Email: shenljkm@163.com

基金项目 (Foundation item): 昆明医科大学品牌系建设项目 (J1301306628)。This work was supported by the Department of Brand Building Projects from Kunming Medical University, China (J1301306628).

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的癌症之一, 每年约60万人死亡于HCC, 特别是在东亚、东南亚、非洲和南欧^[1-2]。2015年中国肿瘤统计^[3]显示: 我国恶性肿瘤发病率中肝癌位居第4位, 其病死率居第2位。HCC预后较差的主要原因是晚期诊断、转移和复发^[4]。目前研究^[5]已发现多种危险因素与HCC的发病相关, 如HBV和HCV感染、黄曲霉毒素B1摄入、吸烟、酒精性肝硬化等。由于对HCC发病机制的认识不足, 难以在患者发病早期进行诊断和治疗, 因此迫切需要阐明HCC的分子机制, 为HCC的早期诊断或精准治疗提供有效的靶标。

1 肝细胞癌中表达失调的长链非编码 RNA

有研究^[6-7]通过调节转录、转录后或表观遗传学水平的基因表达情况发现: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为一类新的调控分子参与多种癌症的进展。近年来lncRNA在癌症进展中作用的研究引起诸多学者的关注。已有研究^[8-10]发现: 一些经典的lncRNA在肝细胞癌中异常表达, 与癌的发生、转移或预后密切相关, 并已被证实具有作为临床诊断生物标志物和治疗靶标的潜力, 如H19^[8], HOTAIR^[9]和MEG3^[10]等。

H19是一个长度为2.3 kb的lncRNA, 属父亲印记(母体表达)基因, 通常以单等位基因表达为特征, 主要在机体发育、癌症进展和代谢中起重要作用^[11]。Kim等^[12]首先发现H19和IGF2在HCC中双侧表达与HCC的发生发展密切相关, 并证明其主要在表观遗传机制中起作用。新的研究^[13-14]表明: H19的高表达水平与肿瘤生长、侵袭和转移^[13]有关, 并被认为是有助于提高血清AFP水平, 造成HCC患者不良预后^[14]。随后有研究^[15]发现: H19 RNA水平在HBV相关HCC中上调。上述研究表明, H19参与HCC的发生发展, 与HCC的转移和预后密切相关。

HOX转录反义RNA(HOTAIR), 是长度为2 158 bp的非编码RNA。Su等^[9]通过荧光素酶基因检测发现: HOTAIR在肝细胞癌细胞HEGP2中的表达水平明显高于人正常肝细胞LO2, 并可通过抑制miRNA-1促进HCC细胞的增殖能力和肿瘤的侵袭性。lncRNA是参与调节癌症侵袭和转移的关键因素。Geng等^[16]对肝切除术后63例HCC患者测定致癌性lncRNA HOTAIR基因的表达, 结果显示: 与相邻的非肿瘤组织相比, HOTAIR基因在HCC组织中显著过表达, 且HOTAIR的表达与淋巴结转

移和术后复发之间也存在显著相关性。上述研究表明lncRNA HOTAIR与肿瘤的进展相关, 可能是HCC淋巴结转移的潜在生物标志物。

MEG3是一种母体表达基因, 在HCC中主要通过p53及其下游基因GDF15的表达抑制肿瘤生长^[17]。随后的研究^[18]表明: 与正常肝细胞相比, 4种人类肝癌细胞株中MEG3的表达显著降低, HEG细胞中MEG3的过度表达可显著抑制HCC细胞的生长, MEG3的表达也可能受到microRNA-29的调控。以上研究均表明: 过表达的MEG3可抑制HCC肿瘤细胞生长。这为HCC的治疗提供了新的策略。

此外, MALAT1和URHC亦与肝细胞癌发生发展密切相关。Shen等^[19]通过体内和体外实验研究发现: TIFA可通过依赖或非依赖MALAT1促进HCC细胞凋亡和细胞周期阻滞, 从而抑制HCC的进展。Xu等^[20]等研究发现: 高表达的URHC可通过ERK/MAPK信号通路的失活抑制ZAK的表达水平, 促进HCC细胞增殖抑制细胞凋亡。以上研究均表明异常表达的lncRNA参与HCC的进展, 这可能会为进一步深入探讨其分子机制提供一定的思路 and 方向。

2 LncRNA 在肝细胞癌中的生物学作用

2.1 LncRNA 与 HCC 细胞生长增殖

肿瘤细胞的生长增殖是肿瘤发生发展的重要基础。多项研究^[21-27]已证明lncRNA在HCC细胞生长和增殖中起重要作用。影响细胞增殖的主要因素为细胞周期、信号转导和转录激活因子(如STAT3)的活性。Zhou等^[21]发现: 通过RNA干扰抑制HOTAIR表达, 可抑制细胞增殖, 并可诱导肝细胞癌细胞Huh7中的G₀/G₁细胞周期停滞; 此外, 敲除HOTAIR后, Huh7细胞中CCND1 mRNA及其细胞周期蛋白D1蛋白产物的表达水平降低, 表明HOTAIR在HCC的增殖中起关键作用, 因此HOTAIR可能是HCC治疗的潜在治疗靶标。Du等^[22]通过MTT集落形成测定和致瘤性测定证明: HULC可通过抑制p18而促进细胞增殖。一项动物实验研究^[23]发现: lncRNA MVIH可通过激活小鼠模型中的肿瘤血管生成而促进肿瘤细胞增殖和肿瘤生长。Yang等^[24]通过体外和体内实验研究发现: lncRNA HEIH的敲低可通过影响细胞周期而抑制HCC细胞的增殖, 与对照异种移植植物形成的肿瘤相比, lncRNA HEIH下调的异种移植肿瘤的生长被显著抑制。Huang等^[25]研究显示: 抑制细

胞lncRNA-DREH可增强体外细胞增殖的作用,其过表达可抑制肿瘤体内生长。Lv等^[26]发现:人类lncRNA-DREH在体内外均可抑制细胞增殖,并很有可能是HBV介导的肝癌发生中的肿瘤抑制剂。曾有研究^[20]显示:lncRNA还可通过参与信号转导通路的调控而促进HCC的进展。此研究表明:与正常肝细胞相比,URHC在3个HCC细胞系中高表达,且高表达的URHC可通过抑制ERK/MAPK通路抑制ZAK的表达,从而促进细胞增殖与抑制细胞凋亡。另外,lncRNAH19的下调可通过AKT/GSK-3 β /Cdc25A信号通路促进HCC细胞迁移和侵袭^[27]。以上研究表明lncRNA可促进HCC细胞的增殖而促进肿瘤的进展。

2.2 LncRNA 与 HCC 转移

肝癌的预后差和复发率高,其主要原因为肝内和肝外转移的发生率高^[28]。因此抑制HCC的侵袭转移在临床治疗中十分重要。已有研究^[25]证实lncRNA在HCC的侵袭和转移中起重要作用。Huang等^[25]研究证明:lncRNA-Dreh的过表达可通过建立原位肝移植模型和外周血管内植入转移模型来抑制体内肿瘤转移。最近的一项研究^[29]显示:lncRNA-ATB是TGF- β 激活的lncRNA,可促进体内HCC细胞的侵袭能力,体外实验表明其可诱导发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)而促进肿瘤的侵袭转移。另外,HCC的血管新生也是HCC转移的危险因素之一^[30]。Yuan等^[23]的研究发现:一种新型的lncRNA与HCC中的微血管侵袭有关,因此被命名为HCC中侵袭相关的微血管lncRNA,即lncRNA-MVIH。其研究发现:lncRNA-MVIH可通过抑制磷酸甘油酸激酶1(PGK1)分泌来促进体外和体内的活性血管生成,从而促进肿瘤生长和肝内转移。以上研究表明:lncRNA参与调控HCC的转移并与其预后相关,表明lncRNA可成为检测HCC患者预后的生物标志物。

2.3 LncRNA 与 HCC 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的主动程序性死亡,与肿瘤的进展密切相关,可能是细胞凋亡的失控所致^[31],其中lncRNA在细胞凋亡中扮演着要角色^[32]。长链非编码RNA可通过调控细胞凋亡相关蛋白的表达而活化相关信号通路,最终导致细胞凋亡。研究发现^[33]:lncRNA-AK058003可通过抑制MAPK信号通路的激活来促进凋亡促进蛋白Bax和Casepase-3的表达,抑制凋亡抑制蛋白Bcl-2的表达,最终导

致肝癌细胞的凋亡。Zeng等^[34]研究发现:lncRNA CASC2可通过调控miR-24-3p而抑制肝癌细胞活性,诱导肝癌细胞凋亡。陈施翰等^[35]通过建立肝癌细胞亚致死性热温度模型发现:在温度为46~50 $^{\circ}$ C时,lncRNA RNU12可以在转录水平上调热休克蛋白HSP72表达,抑制重组人TRAIL蛋白而促肝癌细胞凋亡。以上研究均表明lncRNA在HCC细胞凋亡过程中发挥重要作用,诱导肝癌细胞凋亡很有可能成为HCC治疗的策略之一。

3 肝细胞癌中 LncRNA 的分子机制

3.1 LncRNA 蛋白质相互作用

研究^[36]表明:许多lncRNA通过与蛋白质或蛋白质复合物的相互作用发挥其功能,特别是与表观遗传复合物,如聚合抑制复合物1(PRC1)和聚合抑制复合物2(PRC2)。近年来已证实^[37-39]一些HCC相关的lncRNA通过形成核糖核蛋白(RNP)在肿瘤发生中发挥作用。如,H19可特异性地与PRC2复合物的关键亚基的味精同系物2(EZH2)的增强子相关联,并通过直接抑制E-cadherin转录和间接激活Wnt信号来抑制E-cadherin的表达^[37]。另一项研究^[38]表明:lncRNA-LET可与NF90(核因子蛋白)结合,NF90是一种双链RNA结合蛋白,其涉及许多靶mRNA的稳定、转运和翻译控制,在缺氧和正常氧条件下可通过降低HIF1- α 和CDC42 mRNA的稳定性与NF90的结合而发挥功能,在HCC中下调的lncRNA-LET可稳定NF90引起缺氧从而诱导癌细胞的侵袭。研究^[39]发现:lncRNA-hPVT1可在体外通过稳定NOP2蛋白而促进HCC细胞的细胞增殖和细胞周期,并促进体内HCC的生长。

3.2 LncRNA- 微小 RNA 相互作用

微小RNA(microRNA)在肝癌发生和进展中也起重要作用。最新研究^[40]表明:lncRNA可能作为竞争性内源性RNA(ceRNA)在调节microRNA的生物学功能方面起作用。研究^[41]发现:HOXD-AS1可通过竞争性结合microRNA-19a(miR19a)上调Rho GTPase激活蛋白11A(ARHGAP11A),导致HCC的转移。lncRNA-PCAT-1位于染色体8q24,在肿瘤发生和进展过程中起重要的致癌基因的作用。miR-215是一种P53诱导型miRNA,是HCC中PCAT-1表达的关键调节因子。Ren等^[42]发现:miR-215或PCAT-1 siRNA对PCAT-1的转录后沉默显著抑制HCC细胞的增殖;相反,抑制内源性miR-215上调PCAT-1表达并促进细胞活力,并在小鼠

体内HCC异种移植模型中进一步证实了miR-215的肿瘤抑制作用。Zeng等^[43]通过双荧光素酶基因检测、qRT-PCR和Western印迹研究发现: lncRNA-AF113014可通过与miR-20a相互作用上调Egr2的表达, 从而抑制肿瘤的生长。Chang等^[44]发现: miR-181a具有多个与lncRNA XIST的结合位点, lncRNA XIST可通过与miR-181a相互作用介导PTEN调控肝癌的侵袭转移。提示lncRNA与microRNA的相互作用可能为HCC的靶向治疗提供新的思路。

3.3 lncRNA-mRNA 相互作用

研究^[45]表明: lncRNA可通过碱基互补配对、剪接、翻译和调控mRNA稳定性, 并与mRNA形成lncRNA-mRNA双链复合体, 影响mRNA的加工和转录后的调控。一些HCC相关的lncRNA已被证明可直接与靶mRNA结合以发挥转录后调控。如与PCNA反义的PCNA-AS1可通过在HCC中形成lncRNA-mRNA杂交来增加PCNA mRNA的稳定性^[46]。Yuan等^[29]发现lncRNA-ATB可以特异性增加IL-11mRNA的稳定性, 并可促进HCC侵袭转移。以上研究表明: lncRNA可通过与mRNA相互作用, 参与调控HCC的侵袭转移, 特异性抑制lncRNA-mRNA相互作用可能成为HCC治疗的新靶标。

4 结语

lncRNA在HCC发生和发展中的作用正逐渐被揭示, 随高通量检测技术(如微阵列和RNA测序)的快速发展和用于lncRNA功能分析的生物信息学工具愈发完善, 越来越多HCC相关的lncRNA将被发现。但lncRNA在HCC进展中的分子机制和信号通路尚不明确, 未来仍需进一步研究, 以期为HCC的临床诊断和治疗提供新的策略。

参考文献

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Villanueva A, Minguez B, Forner A, et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy[J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61: 317-328.
- Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6): 2047-2063.
- Yang F, Liu YH, Dong SY, et al. A novel long non-coding RNA FGF14-AS2 is correlated with progression and prognosis in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 479-483.
- Xu Y, Qiu M, Chen Y, et al. Long noncoding RNA, tissue differentiation-inducing nonprotein coding RNA is upregulated and promotes development of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(8): 950-958.
- Zhang J, Han C, Chen W, et al. Loss of TGF β signaling leads to increased susceptibility to HCC in mice: evidences of lncRNA H19's effects in HCC promotion[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 981.
- Su DN, Wu SP, Chen HT, et al. HOTAIR, a long non-coding RNA driver of malignancy whose expression is activated by FOXC1, negatively regulates miRNA-1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4061-4067.
- He JH, Han ZP, Liu JM, et al. Overexpression of long non-coding RNA MEG3 inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma Huh7 cells via negative modulation of miRNA-664[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3713-3721.
- Kallen AN, Zhou XB, Xu J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(1): 101-112.
- Kim KS, Lee YI. Biallelic expression of the H19 and IGF2 genes in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 1997, 119(2): 143-148.
- Shi Y, Wang Y, Luan W, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86295.
- Yang Z, Lu Y, Xu Q, et al. HULC and H19 played different roles in overall and disease-free survival from hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy: a preliminary analysis from gene expression omnibus[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 191029.
- Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, et al. Comparison of gene expression profiles between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-infected hepatocellular carcinoma by oligonucleotide microarray data on the basis of a supervised learning method[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(14): 3939-3944.
- Geng YJ, Xie SL, Li Q, et al. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2119-2128.
- Chang L, Wang G, Jia T, et al. Armored long non-coding RNA MEG3 targeting EGFR based on recombinant MS2 bacteriophage virus-like particles against hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23988-24004.
- Braconi C, Kogure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular

- cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(47): 4750-4756.
19. Shen W, Du R, Li J, et al. TIFA suppresses hepatocellular carcinoma progression via MALT1-dependent and independent signaling pathways[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2016, 1: 16013.
 20. Xu WH, Zhang JB, Dang Z, et al. Long non-coding RNA URHC regulates cell proliferation and apoptosis via ZAK through the ERK/MAPK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Bio Sci*, 2014, 10(7): 664-676.
 21. Zhou JJ, Cheng D, He XY, et al. Knockdown of Hotair suppresses proliferation and cell cycle progression in hepatocellular carcinoma cell by downregulating CCND1 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4980-4986.
 22. Du Y, Kong G, You X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 26302-26311.
 23. Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2231-2241.
 24. Yang F, Zhang L, Huo X, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1679-1689.
 25. Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin[J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1882-1892.
 26. Lv D, Wang Y, Zhang Y, et al. Downregulated long non-coding RNA DREH promotes cell proliferation in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2025-2032.
 27. Lv J, Ma L, Chen XL, et al. Downregulation of LncRNAH19 and MiR-675 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through AKT/GSK-3 β /Cdc25A signaling pathway[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34(3): 363-369.
 28. Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2): 99.
 29. Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681.
 30. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, et al. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(5): 292-301.
 31. White E. Mechanisms of apoptosis regulation by viral oncogenes in infection and tumorigenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(8): 1371-1377.
 32. Dai W, Tian Y, Jiang B. Down-regulation of long non-coding RNA AFAP1-AS1 inhibits tumor growth, promotes apoptosis and decreases metastasis in thyroid cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 191-197.
 33. 何晓琴, 徐细明, 余佳骏, 等. lncRNA-AK058003诱导肝癌细胞凋亡的作用机制[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(27):23-26.
HE Xiaoqin, XU Ximing, YU Jiajun, et al. Mechanism of lncRNA-AK058003 in liver cancer cells apoptosis[J]. *China Medical Herald*, 2016, 13(27): 23-26.
 34. Zeng F, Le YG, Fan JC. LncRNA CASC2 inhibited the viability and induced the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through regulating miR-24-3p[J]. *J Cell Biochem*, 2017, [Epub ahead of print].
 35. 陈施翰, 邓青松, 蒋家云, 等. LncRNA RNU12上调热休克蛋白72抑制重组人TRAIL蛋白诱导肝癌细胞凋亡[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(9): 833-839.
CHEN Shihan, DENG Qingsong, JIANG Jiayun, et al. LncRNA RNU12 inhibits apoptosis of hepatocellular carcinoma cells induced by recombinant human TRAIL protein through up-regulating heat shock protein 72[J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2017, 39(9): 833-839.
 36. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166.
 37. Luo M, Li Z, Wang W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression[J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213-221.
 38. Yang F, Huo X, Yuan S, et al. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6): 1083-1096.
 39. Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1278-1290.
 40. Li J, Zhang Q, Fan X, et al. The long noncoding RNA TUG1 acts as a competing endogenous RNA to regulate the Hedgehog pathway by targeting miR-132 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65932-65945.
 41. Lu S, Zhou J, Sun Y, et al. The noncoding RNA HOXD-AS1 is a critical regulator of the metastasis and apoptosis phenotype in human hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 125.
 42. Ren Y, Shang J, Li J, et al. The long noncoding RNA PCAT-1 links the microRNA miR-215 to oncogene CRKL-mediated signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(43): 17939-17949.

43. Zeng T, Wang D, Chen J, et al. LncRNA-AF113014 promotes the expression of Egr2 by interaction with miR-20a to inhibit proliferation of hepatocellular carcinoma cells[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177843.
44. Chang S, Chen B, Wang X, et al. Long non-coding RNA XIST regulates PTEN expression by sponging miR-181a and promotes hepatocellular carcinoma progression[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 248.
45. Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts[J]. Nat Rev Mol Cell Bio, 2013, 14(11): 699-712.
46. Yuan SX, Tao QF, Wang J, et al. Antisense long non-coding RNA PCNA-AS1 promotes tumor growth by regulating proliferating cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2014, 349(1): 87-94.

本文引用: 祝常青, 汤伟伟, 申丽娟. 长链非编码RNA与肝细胞癌的发生和发展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 837-842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.025

Cite this article as: ZHU Changqing, TANG Weiwei, SHEN Lijuan. Long non-coding RNA in the development of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(4): 837-842. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.025

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织