

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.027>

长链非编码 RNA 在神经母细胞瘤中的研究进展

史明睿¹ 综述 袁远² 审校

(首都医科大学 1. 2015级长学制临床“5+3”儿科方向; 2. 基础医学院病理学系, 北京 100069)

[摘要] 神经母细胞瘤是儿童常见的颅外实体肿瘤, 是婴儿期发病率和病死率最高的恶性肿瘤。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度超过200个核苷酸, 不能编码蛋白质, 却具有生物学功能的RNA。近年研究表明lncRNA在肿瘤发生发展过程中参与细胞凋亡调控、肿瘤浸润与转移等过程, 具有重要作用。本文介绍目前发现的在神经母细胞瘤诊断、治疗、预后中发挥功能的lncRNA, 以期对神经母细胞瘤的诊疗及发病机制提供参考。

[关键词] 神经母细胞瘤; 长链非编码RNA; 机制

Research progress of long non-coding RNA in neuroblastoma

SHI Mingrui¹, YUAN Yuan²

(1. Grade 2015 Clinical Medicine “5+3” Pediatric Direction; 2. Department of Pathology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumors in children, accounting for the highest incidence and mortality of malignant tumors in infancy. Long non-coding RNA (lncRNA) is an RNA transcript longer than 200 nt with no capacity for coding protein, possessing numerous biological functions. A large number of studies have found that lncRNAs played important roles in cancer progression, such as regulating cancer cell apoptosis, invasion, migration and metastasis, etc. In this review, we will summarize the roles of several lncRNAs in neuroblastoma progression, which would be helpful for the diagnosis and prognosis of neuroblastoma.

Keywords neuroblastoma; long non-coding RNA; mechanism

神经母细胞瘤是儿童中最常见的颅外实体肿瘤, 起源于肾上腺, 是一种交感神经系统的疾病, 由神经嵴细胞的异常分化导致。多发生于1~5岁儿童, 男性患儿略多于女性。肾上腺为最常见的发病部位, 其次是腹膜后、纵膈、盆腔及颈部等交感神经节细胞分布的部位^[1]。神经母细

胞瘤是婴儿期发病率和病死率最高的肿瘤, 占儿童肿瘤的8%~10%^[2]。由于其原发肿瘤小, 不易发现, 恶性程度高, 进展快, 诊断时多为中晚期, 部分高危和侵袭性神经母细胞瘤疗效差, 预后不佳。因此神经母细胞瘤也被称为“儿童肿瘤之王”。

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-10

通信作者 (Corresponding author): 袁远, Email: farfargirl@126.com

1 长链非编码 RNA 的概述、生物学作用

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类>200个核苷酸(nucleotide, nt), 缺少或无开放阅读编码框, 不能编码蛋白质, 却具有生物学功能的非编码RNA^[3]。lncRNA与肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞周期和侵袭迁移等生物学行为有关, 研究lncRNA对肿瘤的诊疗和作用机制研究具有十分重要的意义。

组成人类基因组30亿个碱基对中, 仅有1.5%的核苷酸序列用于蛋白质编码, 其余98.5%的基因组为非蛋白质编码序列^[4], 在很长一段时间内, 非编码RNA被认为是没有任何生物学功能的“噪音”。近些年, 通过微阵列、转录组测序、Northern印迹、实时荧光定量反转录聚合酶链反应、荧光原位杂交、RNA干扰和RNA结合蛋白免疫沉淀等方法^[5], 大量真核生物体内的非蛋白编码基因序列被发现。其中, 具有复杂调控和干预功能的lncRNA最受关注。在人类基因组中有大约58 864个lncRNA被标注, 它们可分为5种类型: 正义lncRNA(sense lncRNA)、反义lncRNA(antisense lncRNA)、双向lncRNA(bidirectional lncRNA)、基因间lncRNA(intergenic lncRNA)及基因内lncRNA(intronic lncRNA)。很多lncRNA的功能已经被阐明, 其异常表达已被证实可以引起肿瘤并促进其恶化。例如, 有很多和肿瘤相关的lncRNA: 与肺癌、前列腺癌和肝癌等发病有关的肺腺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)^[6]、与乳腺癌相关的HOTAIR^[7], 与神经母细胞瘤相关的NBAT1以及和食管癌、胃癌相关的lncRNA-886^[8]。

目前认为, lncRNA的作用机制主要分为4种: 1)信号分子。lncRNA具有组织和分化程度的特异性, 可作为信号分子调控其他基因的表达。2)诱饵分子。lncRNA具有一种“海绵效应”可以通过招募其他RNA结合蛋白, 共同实现对目标基因表达的调控, Poliseno等^[9]发现PTENP1可吸附特定的microRNA, 从而调控其靶基因的表达。3)引导分子。利用lncRNA特定的空间构象, 指导特定的蛋白质复合体到达调控位点。4)支架分子。lncRNA可为多个相关分子成员的装配提供一个中央平台, 这对许多生物信号的传递、分子间相互作用、以及对信号本身的特异性和动态性的精确调控具有极其重要的意义。而在肿瘤中, lncRNA主要通过基因表达调控和表观遗传调控两方面来影响肿瘤的发生发展。在转录水平方面, lncRNA可通过顺

式和反式两种调节方式来影响蛋白编码基因, 例如发挥增强子功能来上调靶基因的表达, 也可通过对转录因子的调控来下调靶基因的表达, 或与特异性蛋白结合, 抑制(终止)转录反应。在表观遗传调控方面, lncRNA可通过调节DNA甲基化、组蛋白修饰、染色体重构来调控基因表达^[10]。

lncRNA可作为生物标志物, 在临床症状出现前被检测到, 对疾病早期诊断提供参考; 也可通过其变化对疾病进展和治疗效果给予评价^[11]。lncRNA与肿瘤的发生有密切的关系。在某些肿瘤发生早期, lncRNA可通过介导转录水平的基因沉默(transcriptional gene silencing, TGS)途径调控癌相关蛋白的表达。由于肿瘤在发病早期比较小, 所以监测lncRNA水平有助于判断肿瘤的良恶性。此外, lncRNA具有广谱性, 一种lncRNA水平可能在多种肿瘤细胞中有表达差异, 如MALAT-1在肝癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等癌组织中高表达, 而高表达MALAT-1的肝癌患者比低表达者更容易发生肝癌复发和肝移植后复发。因此, 术前及术后监测肝癌患者MALAT-1的水平对于选择治疗方案和判断治疗效果具有重要指导意义^[12]。此外, lncRNA作为生物标志物有其独特优势。lncRNA具有组织和表达特异性, 利用多聚酶链反应或新一代测序等技术直接对核酸进行检测比蛋白质检测更为简捷、快速、准确^[13]。

lncRNA参与神经母细胞瘤的生存、增殖、侵袭、血管生长、转移等多种过程。根据lncRNA促进或抑制肿瘤的作用, 将其分为两类。

2 具有促癌作用的 lncRNA

2.1 NcRAN

NcRAN(non-coding RNA, ncRAN)位于17q25.1区段, 和神经母细胞瘤预后差相关^[14]。神经母细胞瘤的发病多由基因缺陷引起, 其中包括MYCN基因的扩增, 1号染色体短臂缺失, 11号染色体长臂缺失, 17号染色体长臂获得, 其中17号染色体长臂获得是最常见的染色体畸变。有研究^[15]发现位于17q25.1区段有一个和神经母细胞瘤预后差相关的lncRNA, 通过Northern印迹, 发现转录物大小为2.3 kb, 且cDNA序列没有明显的开放阅读框。蛋白质产物在体内和体外翻译测定中都未检测到, 表明转录物不编码任何蛋白质产物, 因此将其命名为ncRAN。

有研究人员^[15]通过BAC阵列(Bacterial Artificial Chromosomes array)整合了236个肿瘤的比较基因

组杂交的数据, 并通过使用携带源自原代神经母细胞瘤的5 340个基因的内部cDNA微阵列来表达136个肿瘤的表达谱。将神经母细胞瘤分为3个主要畸变, 以定义神经母细胞瘤的预后: 1) 染色体无异常组GGs(the Group of Genomic Slient), 5年累计生存率68%。2) 部分染色体获得或缺失的基因组GGP(the Group of Genomic Partial Chromosomal gains/losses), 生存率43%。3) 整条染色体获得或缺失的基因组GGW (the Group of Genomic Whole Chromosomal gains/losses), 生存率80%。这与17号染色体畸变相一致。该研究通过分析基因表达谱证实位于染色体17q区段的新基因ncRAN和神经母细胞瘤的预后不良明显相关。此外, 该研究进一步证实ncRAN有2个剪切体, 分别是Nbla10727和Nbla12061且ncRAN有原癌基因的特征。

NcRAN的过度表达可能是造成高危的神经母细胞瘤恶化的原因之一。这些结果也为由于基因不稳定性导致的lncRNA基因过度表达从而加快肿瘤恶化进程的假说提供了进一步的证明。

2.2 LncUSMycN

在基于生物信息学数据, 临床样品和细胞系的研究中, 有学者^[16]发现位于促癌基因MYCN基因上游区域14 kb处的lncRNA-lncUSMycN基因, 其在MYCN基因扩增的神经母细胞瘤中存在过度表达现象。MYCN是位于2号染色体短臂远端的原癌基因, 在近20%的神经母细胞瘤病例中存在MYCN 扩增和过表达现象^[17], 其扩增与患者的不良预后密切相关。早在30年前, 研究人员^[18]就已发现染色体2p24上的MYCN扩增的发生并与疾病晚期临床阶段的相关。研究表明MYCN基因和N-Myc蛋白在神经母细胞瘤中发挥重要作用, 并且一些lncRNA如lncUSMycN, linc00467与MYCN基因之间存在联系。

LncUSMycN由3个外显子组成, 缺乏蛋白质编码能力。在一系列体外实验中, lncUSMycN与RNA结合蛋白NonO相互作用, 进一步又结合MYCN的mRNA, 导致MYCN表达上调, 使患者预后不良^[18]。

2.3 Linc00467

MYCN基因也可通过其产物N-myc蛋白影响其他lncRNA的表达, 研究^[19]发现lncRNA linc00467的启动子可被MYCN基因的表达产物N-myc蛋白直接结合, 降低启动子活性。当lncRNA linc00467被抑制后, 其下游肿瘤抑制基因DKK1不能被linc00467

诱导表达, 所以神经母细胞瘤肿瘤细胞的存活率得到了提高^[19]。

2.4 CAI2

CAI2全称为CDKN2A/ARF Intron 2, 是位于9p21的lncRNA, 具有poly A信号位于但独立于p16/ARF外显子3的单外显子基因。p16和ARF是染色体9p21上的两个重要的肿瘤抑制基因, 在大多数肿瘤中通常被灭活, 但在神经母细胞瘤中反而过度表达。有研究^[20]表明: CAI2过度表达导致晚期神经母细胞瘤的恶化。

研究^[20]发现: CAI2在许多肿瘤细胞系中高水平表达, 其表达与p16和ARF的表达高度相关。有研究人员发现在神经母细胞瘤细胞系中, 有一个独特的转录变体p16 γ , 它是通过将位于p16的内含子2的外显子 γ 剪接到p16外显子2/3上而形成。这个转录变体证实了CAI2的高表达与p16和ARF表达明确相关。因此CAI2的过度表达可能导致晚期神经母细胞瘤的恶化, 但其与肿瘤抑制基因的相互作用及与神经母细胞瘤预后的关系还有待研究。CAI2可能成为神经母细胞瘤患者风险的新的标志物。

2.5 GAS5

GAS5(growth arrest-specific 5)是从NIH 3T3小鼠成纤维细胞分离的lncRNA, 参与调节肿瘤的增殖。GAS5在很多晚期肿瘤如乳腺癌、膀胱癌、胃癌中表达下降, 但在神经母细胞瘤中, 无论MYCN基因是否扩增, GAS5都呈高表达状态。

GAS5克隆分析显示其有多种新型拼接变体, 其中两种可对细胞进行调节。这两个变异体, 分别称为“全长”(full-length, FL)和“克隆2”(clone 2), 能够补充GAS5缺失所造成的缺陷。FL变异体可以增强细胞增殖并阻止细胞周期停滞, 而C2变体则很少引起细胞凋亡。GAS5表达及其剪接变异体的差异表达对神经母细胞瘤的增殖、凋亡有重要影响^[21]。

2.6 肺癌转移相关转录本 1

MALAT-1是lncRNA家族的重要成员, 位于人染色体11q13, 长约8.7 kb。MALAT-1高表达于多种肿瘤组织中, 与肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭密切相关。在肺癌、宫颈癌、肝癌、膀胱癌等许多癌细胞中MALAT-1都呈现高表达状态, 这种高表达也可成为肿瘤预后不良的标志^[6]。

最新的研究^[22]表明: MALAT-1的高表达和神经母细胞瘤的转移、侵袭有关, 这种关联是建立在结合Axl基础上的。Axl是一种受体酪氨酸激酶, 它和Mer及Tyro3同属Tyro-3-Axl-Mer(TAM)家族。Axl由2个免疫球蛋白样的结构域、一对纤连蛋白III型(FNIII)结构域、单个跨膜结构域和细胞内激酶结构域(17个酪氨酸残基)构成。该研究^[22]表明: 小分子Axl抑制剂R428能够显著诱导细胞凋亡和减少神经母细胞瘤细胞侵袭和迁移。通过提高MALAT-1的表达可以提高Axl的表达水平, 但具体机制尚未明确。总之, MALAT-1介导的Axl上调促进神经母细胞瘤细胞的侵袭和迁移也可成为神经母细胞瘤治疗的新靶点^[22]。

3 具有抑癌作用的 lncRNA

3.1 神经母细胞瘤分化标志物 29

神经母细胞瘤分化标志物29 (neuroblastoma differentiation marker 29, NDM29)位于11p15.3, 研究显示1号染色体和11号染色体上等位基因的缺失和患者预后差关系密切, 这些染色体上可能存在肿瘤抑制基因, 其中NDM29在神经母细胞瘤中存在缺失现象。研究^[23]表明: 如果细胞内NDM29过度表达, 神经母细胞瘤细胞在体内和体外都会显示出肿瘤抑制性, 推测NDM29可作为肿瘤抑制基因。临床上, NDM29可能成为神经母细胞瘤的新治疗靶点, 并且在神经母细胞瘤的病因诊断中发挥一定作用^[1]。

3.2 LncRNA 相关的转录因子 1

LncRNA相关的转录因子1 (lncRNA neuroblastoma associated transcript-1, NBAT-1)位于6p22, 其基因内部含有与神经母细胞瘤预后差, 生存率低相关的单核苷酸多态性位点rs6939340。已有研究^[24]表明NBAT-1与神经母细胞瘤的发展进程相关, 但其具体机制尚未阐明。

有研究^[25]表明: NBAT-1可能存在肿瘤抑制作用, 并且在低危和高危的神经母细胞瘤亚型中具有不同的分化程度。生物信息分析^[25]表明NBAT-1表达水平低的患者临床预后差并且生存率低。此外, 相较于低危神经母细胞瘤, 高危神经母细胞瘤的NBAT-1的启动子甲基化程度更高, 所以在不同程度神经母细胞瘤的NBAT-1表达程度不同。实验表明NBAT-1在低危肿瘤中以低水平表达, 推测NBAT-1充当Zeste基因增强子同源物2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)募集的支架, 并且在

NBAT-1有表达时EZH2不再被募集, 使NBAT-1基因启动子的结构发生改变, 从而加速肿瘤恶化进程。在低危肿瘤中, 较高水平的NBAT1使其能与EZH2相互作用并使之结合到NBAT1靶基因启动子, 反作用于靶基因启动子并导致基因沉默^[25]。

Gaurav等^[1]通过细胞和小鼠异种移植模型发现NBAT-1具有抑制肿瘤细胞增殖和浸润的肿瘤抑制特性, NBAT-1通过与EZH2相互作用, 结合于促肿瘤基因如性别决定域Y-框9 (sex determining region Y-box 9, SOX9), 多能蛋白聚糖 (versican, VCAN) 和抑癌蛋白M受体 (oncostatin M receptor, OSMR) 的基因启动子来调节神经母细胞瘤细胞的增殖和迁移。

NBAT-1在神经母细胞瘤中具有肿瘤抑制作用, 可调节肿瘤的增殖迁移能力, 同时可作为神经母细胞瘤临床预后的生物标志物。

4 结语

综上所述, lncRNA在基因的表达调控中扮演了重要角色, 在神经母细胞瘤的发生、发展中起着重要的作用。LncRNA可以通过影响细胞凋亡、信号通路和肿瘤转移及浸润等方面发挥作用。深入研究lncRNA, 为神经母细胞瘤的早期诊断和预后提供了新的思路, 也为临床上肿瘤的治疗提供新的方向。目前, 通过抑制致癌lncRNA或应用具有抑癌作用的lncRNA作为靶向传递治疗药是潜在的神经母细胞瘤治疗策略。对于高表达lncRNA的神经母细胞瘤患者, 靶向lncRNA的治疗方式可以抑制肿瘤增殖或转移, 达到抗肿瘤的目的。以lncRNA为靶点开发抗肿瘤新药也将成为未来抗肿瘤药物研发的一个新方向。

参考文献

1. Pandey GK, Kanduri C. Long noncoding RNAs and neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(21): 18265-18275.
2. 李仲荣. 神经母细胞瘤的临床诊断与治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(23): 1781-84.
LI Zhongrong. Clinical diagnosis and treatment of neuroblastoma[J]. *Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2012, 27(23): 1781-1784.
3. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407.
4. 杨峰, 易凡, 曹慧青, 等. 长链非编码RNA研究进展[J]. *遗传*, 2014, 36(5): 456-468.

- YANG Feng, YI Fan, CAO Huiqing, et al. The emerging landscape of long non-coding RNAs[J]. *Hereditas*, 2014, 36(5): 456-468.
5. 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 长链非编码RNA的作用机制及其研究方法[J]. *遗传*, 2013, 35(3): 269-280.
XIA Tian, XIAO Bingxiu, GUO Junming. Acting mechanisms and research methods of long noncoding RNAs[J]. *Hereditas*, 2013, 35(3): 269-280.
 6. 宋铁峰, 袁颖, 王会琴, 等. 长链非编码RNA MALAT1的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2016, 32(1): 20-28.
SONG Tiefeng, YUAN Ying, WANG Huiqin, et al. Research progress on a long non-coding RNA MALAT1[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2016, 32(1): 20-28.
 7. Zhang L, Song X, Wang X, et al. Circulating DNA of HOTAIR in serum is a novel biomarker for breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 52(1): 199-208.
 8. Lee HS, Lee K, Jang HJ, et al. Epigenetic silencing of the non-coding RNA nc886 provokes oncogenes during human esophageal tumorigenesis[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3472-3481.
 9. Polisenio L, Salmena L, Zhang JW, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033-1038.
 10. 廖雯俊, 毛一雷. 长链非编码 RNA对肿瘤发生调控的研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2015, 37(3): 358-363.
LIAO Wenjun, MAO Yilei. Regulatory effects of long non-coding RNA on tumorigenesis[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2015, 37(3): 358-363.
 11. 吴红, 李国栋, 梁尚栋. 神经疾病关联的长链非编码RNA的生物标志物作用[J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(5): 671-674.
WU Hong, LI Guodong, LIANG Shangdong. The function as biomarkers of long non-coding RNA which is associated with neurological disease[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2015, 31(5): 671-674.
 12. 宋皓军, 俞秀冲, 夏天, 等. 长链非编码RNA与肿瘤的关系及其临床价值[J]. *中国细胞生物学学报*, 2012, 34(7): 704-712.
SONG Haojun, YU Xiuchong, XIA Tian, et al. Associations between long non-coding RNAs and tumors, and their clinical values[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2012, 34(7): 704-712.
 13. 范晓航, 秦鑫, 张敏, 等. 长链非编码RNA作为肿瘤标志物的研究[J]. *湖北文理学院学报*, 2016, 37(11): 84-88.
FAN Xiaohang, QIN Xin, ZHANG Min, et al. Research on large non-coding RNA as tumor marker[J]. *Journal of Hubei University of Arts and Science*, 2016, 37(11): 84-88.
 14. Qi P, Xu MD, Ni SJ, et al. Down-regulation of ncRAN, a long non-coding RNA, contributes to colorectal cancer cell migration and invasion and predicts poor overall survival for colorectal cancer patients[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(9): 742-750.
 15. 于萌. 定位于人类17号染色体上的非编码RNA-ncRAN基因的鉴定及其在神经母细胞瘤中作用研究[D]. 沈阳: 中国医科大
学, 2009.
YU Meng. The identification and the role of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q in neuroblastoma[D]. Shenyang: China Medical University, 2009.
 16. Deshmukh AA, Shirvani SM, Lal L, et al. Cost-effectiveness analysis comparing conventional, hypofractionated, and intraoperative radiotherapy for early-stage breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(11).
 17. 韩宇娟, 彭红霞, 廖旺, 等. N-myc蛋白和非编码RNA在神经母细胞瘤中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(27): 5397-5400.
HAN Yujuan, PENG Hongxia, LIAO Wang, et al. Progress of N-myc and noncoding RNAs in neuroblastoma[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(27): 5397-5400.
 18. Pichler M, Calin GA. Long noncoding RNA in neuroblastoma: new light on the (old) N-Myc story[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(7): 766-776.
 19. Atmadibrata B, Liu PY, Sokolowski N, et al. The novel long noncoding RNA linc00467 promotes cell survival but is down-regulated by N-Myc[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88112.
 20. Barnhill LM, Williams RT, Cohen O, et al. High expression of CAI2, a 9p21-embedded long noncoding RNA, contributes to advanced-stage neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3753-3763.
 21. Mazar J, Rosado A, Shelley J, et al. The long non-coding RNA GAS5 differentially regulates cell cycle arrest and apoptosis through activation of BRCA1 and p53 in human neuroblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6589-6607.
 22. Bi S, Wang C, Li Y, et al. LncRNA-MALAT1-mediated Axl promotes cell invasion and migration in human neuroblastoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317699796.
 23. Castelnovo M, Massone S, Tasso R, et al. An Alu-like RNA promotes cell differentiation and reduces malignancy of human neuroblastoma cells[J]. *FASEB J*, 2010, 24(10): 4033-4046.
 24. Xue S, Li QW, Che JP, et al. Decreased expression of long non-coding RNA NBAT-1 is associated with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3765-3774.
 25. Pandey GK, Mitra S, Subhash S, et al. The risk-associated long noncoding RNA NBAT-1 controls neuroblastoma progression by regulating cell proliferation and neuronal differentiation[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 722-737.

本文引用: 史明睿, 袁远. 长链非编码RNA在神经母细胞瘤中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(5): 1077-1081. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.027

Cite this article as: SHI Mingrui, YUAN Yuan. Research progress of long non-coding RNA in neuroblastoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(5): 1077-1081. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.027