

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.030>

长链非编码 RNA 在结直肠癌诊断及预后中的研究进展

霍超^{1,2}, 方学红^{1,2}, 蒋代顺^{1,2} 综述 刘义¹ 审校

(1. 广东医科大学广东天然药物研究与开发重点实验室, 广东 湛江 524023;
2. 广东医科大学药学院, 广东 湛江 524023)

[摘要] 早期诊断和预后标志物的缺乏是导致结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者生存率低的主要原因。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)由于在CRC发生发展中发挥重要的作用, 并且能在外周血中稳定存在, 而被认为是具有潜在临床应用价值的生物标志物。

[关键词] 结直肠癌; 长链非编码RNA; 早期诊断; 预后; 生物标志物

Research progress of long non-coding RNA in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer

HUO Chao^{1,2}, FANG Xuehong^{1,2}, JIANG Daishun^{1,2}, LIU Yi¹

(1. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023; 2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023, China)

Abstract Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignant tumor worldwide. The lack of early diagnosis and prognostic markers are the main reasons for the low survival rate of CRC patients. Long non-coding RNA (lncRNA) is considered a biomarker with potential clinical application due to its important role in the occurrence and development of CRC and its stable presence in peripheral blood.

Keywords colorectal cancer; long non-coding RNA; early diagnosis; prognosis; biomarkers

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最为常见的消化系统恶性肿瘤^[1]。据统计, 2015年我国结直肠癌新发病例为38.8万, 死亡病例为18.7万, 发病率和病死率分别位于所有癌症的第3位和第5位^[2]。目前, 由于早期诊断和预后监测标志物的缺乏^[3], 严重影响了患者的治疗效果和生活质量。因此, 如何在结直肠癌早期准确诊断出肿瘤,

如何在临床上对确诊患者进行预后监测已成为该领域研究的热点。随着人们对长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)研究的不断深入, 其在结直肠癌诊断和预后中的价值也逐渐被发现。本文将梳理近年来lncRNA在结直肠癌诊断和预后中的研究进展, 以期为lncRNA作为结直肠癌早期诊断和预后生物标志物的应用提供系统综述。

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-24

通信作者 (Corresponding author): 刘义, Email: plliu78@sina.com

基金项目 (Foundation item): 广东省自然科学基金 (2018A0303130252)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (2018A0303130252).

1 长链非编码 RNA 的生物学功能

LncRNA是长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA家族的成员,最初被认为是转录过程中的“副产品”^[4]。随着对非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)的深入研究,人们已经认识到lncRNA在包括癌症在内的各种疾病过程和生物学功能中发挥重要的作用。在人类基因组中,lncRNA可以和DNA、RNA或蛋白质相互作用,并以此介导调控基因转录和转录后过程,包括内源基因的表达、mRNA剪切和修饰以及蛋白质翻译等,进而对肿瘤发生、发展及转移产生影响^[5-6]。由于lncRNA通常以组织或发育阶段特异性的方式

表达,具有组织特异性、细胞特异性和区间特异性^[7];此外,因其在血清中能稳定存在较长时间^[8],这为lncRNA未来作为潜在的无创诊断和伴随预后监测生物标志物提供了理论支持和技术保证。

2 LncRNA 在结直肠癌诊断和预后中的研究

研究^[9]证实失调的lncRNA(表1)通过多种分子机制参与CRC的发生,而各种调控因子又能促进lncRNA在CRC中异常表达,最终促进CRC的恶性转化。在肿瘤发生发展不同阶段,基于微创和液体活检技术对外周血中稳定存在且差异表达的lncRNA进行检测,逐渐受到研究者的重视。

表1 结直肠癌相关的lncRNA

Table 1 Colorectal cancer related lncRNA

LncRNA	定位	大小/kb	表达水平	生物学功能
H19	Chr11p15.5	2.3	上调	介导上皮-间质转化,促进癌细胞迁移和侵袭
HOTAIR	Chr12q13.3	2.2	上调	促进癌细胞增殖、迁移和侵袭
MALAT1	Chr11q13.1	7.0	上调	促进癌细胞增殖、迁移和侵袭
HULC	Chr6p24.3	0.5	上调	促进肿瘤的进展,促进癌细胞的迁移和侵袭
MEG3	Chr14q32	1.6~1.8	下调	抑制癌细胞的增殖和迁移
ATB	Chr14:19,858,667-19,941,024	2.4	上调	促进细胞增殖、转移和侵袭
CCAT1	Chr8q24.21	2.6	上调	促进结直肠癌的发生和进展
CCAT2	Chr8q24	0.4	上调	促进肿瘤细胞的侵袭和转移
CRNDE	Chr16:hCG_1815491	10.0	上调	促进结直肠癌的发生和进展
LOC285194	Chr3q13.31	2.1	下调	抑制细胞迁移和转移,促进细胞凋亡
OCC-1	Chr12121.1	1.2~1.3	上调	诱导细胞增殖和抑制凋亡
TUSC7	3q13.31	2.1	下调	抑制细胞增殖,促进细胞凋亡
CASC2	10q26	3.2	下调	抑制细胞增殖和肿瘤的生长
UCA1	Chr19p13.1	1.4, 2.2, 2.7	上调	促进细胞增殖,抑制细胞的凋亡,诱导耐药
PCAT1	Chr8p24	1.9	上调	促进癌细胞增殖、抑制凋亡,增强细胞迁移和侵袭
PRNCR1	Chr8p24	13.0	上调	增强细胞增殖能力
LET	Chr15q24.1	2.3	下调	诱导肿瘤细胞的转移
ncRAN	Chr17q25.1	2.3	上调	促进肿瘤细胞迁移和侵袭
PVT1	Chr8p24.21	>300.0	上调	促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡
ROR	Chr 18q21.31	2.6	上调	介导上皮-间质转化,促进肿瘤细胞侵袭、转移
BLACAT1	1q32.1	2.6	上调	促进肿瘤细胞的增殖
DANCR	4q12	0.91	上调	促进CRC的增殖和转移
GASS	1q25.1	0.65	下调	抑制细胞增殖和肿瘤生长

2.1 结肠癌相关转录本 1

结肠癌相关转录本1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)基因位于染色体8q24.21, 毗邻知名的转录因子c-myc^[10]。研究^[11]证实: CCAT1在结直肠癌发生的早期, 包括肿瘤近端结肠上皮和腺瘤性息肉中均有显著的过表达, 这为结直肠癌发病机制中的早期肿瘤形成(腺瘤形成)阶段提供了强有力的证据。另外, 该研究还发现在淋巴结转移、结直肠癌肝脏转移或腹膜转移时CCAT1也被上调。上调的CCAT1促进血管内皮因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达, 增强癌细胞的增殖活力, 促进肿瘤细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程^[12]。CCAT1的表达水平与局部浸润深度、肿瘤分期和血管浸润呈显著正相关^[13], 高表达的CCAT1与肿瘤复发和不良预后有关, 利用血清中的CEA、CCAT1和CCAT2联合建立无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)预测模型, 可预测II、III期的CRC患者RFS^[14]。根据目前研究结果认为, CCAT1可作为生物标志物用于CRC早期筛查、诊断、分期和治疗。

2.2 结肠癌相关转录本 2

结肠癌相关转录本2(colon cancer associated transcript 2, CCAT2)是一个位于染色体区域8q24.21、长度为1 752 bp的lncRNA, 基因组位点包含SNP rs6983267, 已被证实与各种恶性肿瘤风险增加相关^[15]。CCAT2在CRC组织、血浆中显著上调, 具有促进肿瘤细胞生长和增殖, 并抑制其凋亡的生物学功能^[16]。Zhang等^[17]研究表明: 高表达的CCAT2与细胞分化水平差、肿瘤浸润深度、血管浸润、TNM分期、淋巴结转移、远端转移相关, 这表明CCAT2的上调在CRC进展中起重要作用。Kaplan-Meier分析显示: CCAT2表达水平高的CRC患者无病生存期和总生存时间更短。多变量分析结果显示: CCAT2高表达的CRC患者复发和死亡的风险增加。由于CCAT1和CCAT2位于染色体的同一区域, CCAT2与CCAT1联合应用可提高在CRC早期诊断中的效率^[14]。由此, CCAT2可认为是评估CRC患者预后的新型生物标志物。

2.3 结肠直肠癌的差异表达

结肠直肠癌的差异表达(colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE)是一个16号染色体基因位点(Chr16: hCG_1815491)^[18]。CRNDE被发现在结直肠癌中过表达, 通过介导Wnt/

β -catenin或激活Ras/MAPK信号通路促进癌细胞增殖和迁移^[19-20]。研究^[21]表明: 不仅CRNDE的表达水平, 而且循环外泌体中CRNDE-h的过表达与肿瘤晚期TNM分期、区域淋巴结转移、远处转移呈显著正相关, ROC曲线下面积为0.757(95%CI: 0.715~0.796), 在临界值为1.256时, 识别CRC患者的最佳敏感性和特异性分别为70.4%和70.8%。多变量COX回归分析提示CRNDE-h的表达上调是CRC独立的预后指标(危险比=2.173; 95%CI: 1.282~3.684, $P=0.004$), CRNDE-h表达水平高的CRC患者预后较差。上述研究提示CRNDE的过表达与CRC的发生发展有密切联系, 可作为CRC的潜在诊断标志物及预后不良标志。

2.4 尿路上皮癌相关蛋白 1

尿路上皮癌相关蛋白1(urothelial cancer associated 1, UCA1)是一种新型的重要致癌lncRNA, 位于19p13.12染色体上, 全长1 442 bp, 是人内源性逆转录病毒H家族的成员^[22]。Liu等^[23]研究发现UCA1在早期结肠腺癌中表达水平上升, 显现其具有作为结肠癌前病变早期检测标志物的潜力。高表达的UCA1与结直肠癌的进展密切相关, 通过UCA1/miR-28-5p/HOXB3轴促进结直肠癌细胞的增殖和迁移。临床病理特征分析显示, 结直肠癌组织中的UCA1高表达与肿瘤大小和晚期肿瘤TNM分期正相关^[24]。此外, 高表达UCA1的CRC患者预后显著差于UCA1低表达的患者^[25]。总之, UCA1在CRC中具有潜在的诊断和预后价值, 可作为结直肠癌诊断和预后的生物标志物。

2.5 HOX 转录反义 RNA

HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)位于12号染色体上HOXC簇中HOXC11和HOXC12基因间区域内, HOTAIR基因以反义方向转录, 由6个外显子组成^[26]。生物学功能研究显示: 敲低HOTAIR能抑制结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭和集落形成, 并且促进癌细胞的凋亡^[27], 表明HOTAIR可能刺激CRC的发生和转移。Zhao等^[28]研究表明结直肠癌组织和血浆中HOTAIR的表达显著上调, CRC患者术后HOTAIR表达水平较术前水平显著降低, 联合CCAT1可提高CRC筛查的阳性率, 表明HOTAIR可作为结直肠癌早期诊断生物标志物候选lncRNA。基于结肠癌患者的临床和病理学参数分析提示, HOTAIR的表达与淋巴结转移、肿瘤分化和TNM分期显著相关。Kaplan-Meier生存分析显示HOTAIR高

表达患者生存率较低。多元COX回归分析结果证明, HOTAIR表达是结肠癌患者预后的独立危险因素^[29]。上述研究结果表明HOTAIR在CRC的发生和转移中发挥重要的作用, 可能是CRC潜在的诊断和预后生物标志物。

2.6 H19 印记母本转录本

H19印记母本转录本(H19 imprinted maternally expressed transcript, H19)是定位于人类11号染色体的母系表达基因^[30]。Ohtsuka等^[31]研究揭示H19调节CRC致癌驱动因子细胞周期蛋白依赖性激酶8(CDK8)的转录, 从而使 β -catenin活性失调驱动结肠肿瘤的发生。结合临床病理变量分析表明, H19过表达增强了癌细胞的生存和转移能力。结直肠癌组织中的H19过表达与淋巴结浸润、治疗前转移、分化水平差及晚期TNM分期密切相关。COX多变量分析确定H19上调是CRC患者OS降低的独立危险因素^[32]。这些结果提示H19的过表达与结直肠癌患者的预后不良相关。因此, H19基因的正常表达与CRC的发生有关, 并通过多种机制发挥其功能, 可能成为诊断CRC和提示预后的重要生物标志物。

2.7 母体表达的基因3

母体表达的基因3(maternally expressed 3, MEG3)位于染色体14q32.3上, 编码大约1 600个核苷酸^[33]。目前已经发现在多种人类肿瘤和细胞系中(包括结直肠癌)MEG3表达经常出现缺失和突变, 当恢复MEG3表达水平后可抑制结直肠癌的细胞增殖、集落形成和迁移能力, 且裸鼠异种移植模型显示MEG3的过表达抑制肿瘤的生长^[34]。Wang等^[35]结合CRC临床病理特征发现: MEG3水平在患者血清中显著下降, 并且与肿瘤大小、晚期TNM显著相关。此外, ROC曲线评估MEG3在CRC中的诊断价值结果显示: 血清MEG3水平诊断CRC的敏感性和特异性分别为0.667和0.875(曲线下面积0.798; 95%CI: 0.730~0.866, $P<0.001$), 提示MEG3是CRC可靠的诊断标志物。同时, 用Kaplan-Meier生存曲线分析患者预后提示高水平MEG3的CRC患者总体生存率显著提高($P<0.001$)。COX比例回归风险分析结果显示: 血清水平MEG3(HR=0.173, 95%CI: 0.063~0.480, $P=0.002$)被确定为影响CRC预后的独立因素。以上的研究结果表明lncRNA MEG3可作为CRC诊断和预后可靠的生物标志物。

2.8 前列腺癌相关转录本 1

前列腺癌相关转录本1(prostate cancer associated transcript 1, PCAT-1)是定位于染色体8q24.21上, 长度约1 900 nt的lncRNA, 邻近*c-myc*癌基因上游^[36]。结直肠癌中PCAT-1通过靶向miR-149-5p调节癌细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡, 从而作为促癌基因发挥作用^[37]。Ge等^[38]研究提示PCAT-1表达水平与CRC远处转移呈正相关, 与总生存率呈负相关。同样, 多变量COX回归分析将PCAT-1过表达确定为CRC的独立预后因素($P=0.007$, HR=3.12, 95%CI: 1.355~7.185)。CRC中PCAT-1表达改变的分子机制尚不清楚, 但PCAT-1促进肿瘤细胞迁移和侵袭, 可成为CRC重要的诊断生物标志物。

2.9 肝细胞癌上调的长链非编码 RNA

肝细胞癌上调的长链非编码RNA(hepatocellular carcinoma up-regulated long non-coding RNA, HULC)位于人类染色体6p24.3上, 长度约为500个核苷酸, 首次被发现是在HCC肿瘤组织样本^[39]。Yang等^[40]研究证实: 敲低HULC可抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进细胞的凋亡。体内实验结果显示沉默HULC可抑制结直肠癌细胞的致瘤性。该研究同时还揭示了HULC的高表达与CRC患者的预后差和生存期短有关。值得注意的是, 在CRC肝转移患者中HULC表达水平也上调^[41]。总的来说, HULC可促进结肠癌的进展并与患者预后相关联, 有望成为人类结肠癌的有效生物标志物。

2.10 CDKN1A 反义 DNA 损伤活化 RNA 启动子

CDKN1A反义DNA损伤活化RNA启动子(promoter of CDKN1A antisense DNA damage activated RNA, PANDAR)是位于6p21.2上的新型lncRNA, 包含1 506个核苷酸^[42]。PANDAR的失调被认为与癌症的进展相关, 可调控癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡, 影响患者的肿瘤大小和TNM分期, 是恶性肿瘤的潜在诊断和治疗工具^[43]。Li等^[44]研究表明: 敲低PANDAR能显著抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡。结合CRC患者临床病理特征分析显示: PANDAR的表达水平与结直肠癌局部浸润、淋巴结转移以及TNM分期显著相关。此外, Kaplan-Meier分析表明: PANDAR高表达患者的总生存期较PANDAR低表达患者短。多因素COX回归分析显示PANDAR可能是CRC患者的独立预后因素(HR=3.083, 95%CI: 0.843~7.891; $P<0.05$)。以上研究结果说明PANDAR是一种参与

CRC进展的新型分子, 这为CRC患者的新疗法提供了潜在的治疗靶标。

3 结语

CRC的发生发展是一个多阶段、多基因的过程, 但其机制尚未完全清楚。在过去的十几年里, 由于高通量基因组测序工具和计算方法的发展, 更多新的lncRNA被发现, 以及其通过对转录、翻译和翻译后水平的调控, 在肿瘤发生和发展过程中起着重要的作用。在这篇综述中, 我们挑选部分在结直肠癌组织和血液中稳定且可检测的lncRNA, 整理其在调节癌细胞功能(增殖、侵袭、凋亡和转移)和预测患者预后方面的研究结果, 希望有助于其作为CRC早期检测和预后生物标志物应用于临床, 并进一步了解CRC的疾病过程。目前, 对CRC中lncRNA功能的理解上仍然存在重大差距, 许多lncRNA在CRC发生和发展中的功能仍然未知。面对挑战, 需要进一步深入研究其在CRC发病机制中的作用, 推进其在CRC临床治疗中的应用。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32.
3. Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, et al. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 136: 20-30.
4. Botti G, Marra L, Malzone MG, et al. LncRNA HOTAIR as prognostic circulating marker and potential therapeutic target in patients with tumor diseases[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(1): 27-34.
5. Xie X, Tang B, Xiao YF, et al. Long non-coding RNAs in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5226-5239.
6. Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407.
7. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view[J]. *RNA Biol*, 2012, 9(6): 703-719.
8. Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7): 2093-2100.
9. Chi Y, Wang D, Wang J, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1015.
10. Xin Y, Li Z, Shen J, et al. CCAT1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA in human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(3): 255-260.
11. Wang N, Yu Y, Xu B, et al. Pivotal prognostic and diagnostic role of the long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 1 expression in human cancer (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 771-782.
12. Gu C, Zou S, He C, et al. Long non-coding RNA CCAT1 promotes colorectal cancer cell migration, invasiveness and viability by upregulating VEGF via negative modulation of microRNA-218[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2543-2550.
13. Ye Z, Zhou M, Tian B, et al. Expression of lncRNA-CCAT1, E-cadherin and N-cadherin in colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3707-3715.
14. Ozawa T, Matsuyama T, Toiyama Y, et al. CCAT1 and CCAT2 long noncoding RNAs, located within the 8q.24.21 'gene desert', serve as important prognostic biomarkers in colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1882-1888.
15. Xin Y, Li Z, Zheng H, et al. CCAT2: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(3): e12342.
16. Gao P, Sun D, Guo H, et al. LncRNA CCAT2 promotes proliferation and suppresses apoptosis of colorectal cancer cells[J]. *J BUON*, 2020, 25(4): 1840-1846.
17. Zhang J, Jiang Y, Zhu J, et al. Overexpression of long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 2 is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6907-6914.
18. Dong R, Liu XQ, Zhang BB, et al. Long non-coding RNA-CRNDE: a novel regulator of tumor growth and angiogenesis in hepatoblastoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42087-42097.
19. Jiang H, Wang Y, Ai M, et al. Long noncoding RNA CRNDE stabilized by hnRNPUL2 accelerates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma via activating Ras/MAPK signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2862.
20. Yu B, Ye X, Du Q, et al. The Long Non-Coding RNA CRNDE Promotes Colorectal Carcinoma Progression by Competitively Binding miR-217 with TCF7L2 and Enhancing the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2489-2502.
21. Liu T, Zhang X, Yang YM, et al. Increased expression of the long noncoding RNA CRNDE-h indicates a poor prognosis in colorectal cancer, and is positively correlated with IRIX5 mRNA expression[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1437-48.
22. Yao F, Wang Q, Wu Q. The prognostic value and mechanisms of lncRNA UCA1 in human cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7685-7696.
23. Liu JX, Li W, Li JT, et al. Screening key long non-coding RNAs in early-stage colon adenocarcinoma by RNA-sequencing[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(9): 1215-1228.

24. Cui M, Chen M, Shen Z, et al. LncRNA-UCA1 modulates progression of colon cancer through regulating the miR-28-5p/HOXB3 axis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, Epub ahead of print. doi: 10.1002/jcb.27630.
25. Galamb O, Barták BK, Kalmár A, et al. Diagnostic and prognostic potential of tissue and circulating long non-coding RNAs in colorectal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(34): 5026-5048.
26. Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689-693.
27. Zhang K, Sun X, Zhou X, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes glioblastoma cell cycle progression in an EZH2 dependent manner[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 537-46.
28. Zhao W, Song M, Zhang J, et al. Combined identification of long non-coding RNA CCAT1 and HOTAIR in serum as an effective screening for colorectal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14131-40.
29. Luo ZF, Zhao D, Li XQ, et al. Clinical significance of HOTAIR expression in colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(22): 5254-5259.
30. Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development[J]. *Bioessays*, 2010, 32(6): 473-480.
31. Ohtsuka M, Ling H, Ivan C, et al. H19 Noncoding RNA, an Independent Prognostic Factor, Regulates Essential Rb-E2F and CDK8-β-Catenin Signaling in Colorectal Cancer[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13: 113-124.
32. Chen SW, Zhu J, Ma J, et al. Overexpression of long non-coding RNA H19 is associated with unfavorable prognosis in patients with colorectal cancer and increased proliferation and migration in colon cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2446-2452.
33. Zhang X, Rice K, Wang Y, et al. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(3): 939-947.
34. Wu X, Li J, Ren Y, et al. MEG3 can affect the proliferation and migration of colorectal cancer cells through regulating miR-376/PRKD1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5740-5751.
35. Wang W, Xie Y, Chen F, et al. LncRNA MEG3 acts a biomarker and regulates cell functions by targeting ADAR1 in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29): 3972-3984.
36. Xiong T, Li J, Chen F, et al. PCAT-1: A novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(4): 847-856.
37. Wang AH, Fan WJ, Fu L, et al. LncRNA PCAT-1 regulated cell proliferation, invasion, migration and apoptosis in colorectal cancer through targeting miR-149-5p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8310-8320.
38. Ge X, Chen Y, Liao X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 588.
39. Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 330-342.
40. Yang XJ, Huang CQ, Peng CW, et al. Long noncoding RNA HULC promotes colorectal carcinoma progression through epigenetically repressing NKD2 expression[J]. *Gene*, 2016, 592(1): 172-178.
41. Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, et al. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(6): 688-692.
42. Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621-629.
43. Zou Y, Zhong Y, Wu J, et al. Long non-coding PANDAR as a novel biomarker in human cancer: A systematic review[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12422.
44. Li X, Wang F, Sun Y, et al. Expression of long non-coding RNA PANDAR and its prognostic value in colorectal cancer patients[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(2): e218-e223.

本文引用: 霍超, 方学红, 蒋代顺, 刘义. 长链非编码RNA在结直肠癌诊断及预后中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 203-208. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.030

Cite this article as: HUO Chao, FANG Xuehong, JIANG Daishun, LIU Yi. Research progress of long non-coding RNA in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(1): 203-208. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.030