论 著

lncRNA与miRNA的相关性及对癌症预后影响的meta分析

杨　清[1]，李爱玲[1]，王天雄[1]，李明珂[1]，冉浩龙[2]，汤　艳[1]
1.西南医科大学 公共卫生学院（泸州 646000）；2.西南医科大学 中西医结合学院（泸州 646000）

【摘　要】**目的** 总结与癌症预后有关的长链非编码RNA（lncRNA）和微小RNA（miRNA）并分析其相关性，以评价lncRNA和miRNA在癌症预后及相关性方面的现状。**方法** 检索PubMed、Embase、Web of Science、CNKI和Cochrane图书馆数据库，收集队列研究文献并使用纽卡斯尔-渥太华量表进行偏倚风险评估，使用R 4.0.2分析风险比（HR）和相关系数*r*。**结果** 共纳入27篇针对2 967例患者的研究。森林图显示，高表达的lncRNA与总体生存率预后不良有关，合并的HR为2.49（95% *CI*：2.04～3.03，$P < 0.001$）；lncRNA与miRNA呈负相关，合并的*r*值为-0.68（95% *CI*：-0.8～-0.56）。**结论** 非编码RNA对于癌症预后可能是预测因子，且lncRNA与miRNA之间存在相关性，可能共同发挥作用影响癌症预后。

【关键词】长链非编码RNA　微小RNA　癌症预后　相互作用
【中图分类号】R730.7　文献标志码 A　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.020

Correlation between lncRNA and miRNA and theirs effects on cancer prognosis: A meta-analysis

YANG Qing [1], LI Ai-ling [1], WANG Tian-xiong[1], LI Ming-ke[1], RAN Hao-long [2], TANG Yan[1]
1.*School of Public Health, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2.*School of Integrated Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】**Objective** To analyze the relationship between long non-coding RNA (lncRNA), microRNA (miRNA), and the prognosis of cancers. **Methods** We searched PubMed, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure and the Cochrane Library for relevant cohort studies, used the Newcastle-Ottawa Scale to assess the risk of bias, and employed R 4.0.2 to analyze hazard ratio (HR) and correlation coefficient (*r*). **Results** A total of 27 studies involving 2 967 patients were included. The forest plots showed that high expression of lncRNA was correlated with a poor overall survival rate, with a pooled HR of 2.49 (95% confidence interval [CI]: 2.04 to 3.03, $P < 0.001$); there was a negative correlation between lncRNA and miRNA, with a pooled *r* of -0.68 (95% CI: -0.8 to -0.56). **Conclusion** LncRNA may be a predictor for the prognosis of cancer. There is a correlation between lncRNA and miRNA, and they may work together to affect the prognosis of cancer.

【**Key words**】Long non-coding RNA　MicroRNA　Cancer prognosis　Interaction

据《2018年全球癌症统计》报道，2018年有1 810万新发癌症病例和960万死亡癌症病例[1]，癌症将成为世界上每个国家/地区死亡人数增加的首要原因和期望寿命增加最重要的障碍[2]。随着基因组测序的发展，越来越多的非编码RNA（noncoding RNA，ncRNA）被人类发现，包括微小RNA（microRNA，

基金项目：四川省科学技术计划项目（2015sz0115）；泸州市-西南医科大学联合项目（2013LZLY-J37）
第一作者简介：杨　清，硕士生。
通信作者：汤　艳，教授，硕导。E-mail：tangyan200310@163.com

miRNA）、长链非编码RNA（long noncoding RNA，lncRNA）等[3-4]。

lncRNA是一类非蛋白质编码的RNA转录物，具有超过200 bp的核苷酸，不具有完整的开放阅读框，所以缺乏蛋白编码能力[5-6]。miRNA是一类长度为18～25个核苷酸的短的非编码RNA，通过碱基互补配对的原则与所调控的mRNA的3′端非翻译区（3′ UTR）发生配对，形成种子序列（5′端2～8位核苷酸序列）[3,7-8]，在转录后通过抑制mRNA翻译或诱导mRNA降解调控基因表达。随着分子生物学领域的研究不断深入，lncRNA和miRNA在肿瘤的发生发展过程中的相互作用越来越受到重视，两者共同表达，能协同调控靶基因而影响癌症的进程[9]。

到目前为止，对lncRNA和miRNA的相互作用进行了许多阐述，但是否存在相关性有一定争议，而且两者在预后及其相关性方面没有系统的报道，因此需要对这些散在证据进行综合与评价，以提供更有利的资料作为研究参考。此次分析主要总结了与癌症预后有关的lncRNA和miRNA并分析其相关性，以评价lncRNA和miRNA在预后及相关性方面的现状。

1 资料与方法

1.1 检索策略

相关文献通过PubMed、Embase、Web of Science、CNKI和Cochrane图书馆数据库进行检索。检索日期：从建库到2020年8月20日。引用的相关文献经过人工筛选，并在最终分析之前重新进行检索。使用以下术语和关键词进行检索，英文检索词："long noncoding RNA/ long ncRNA/lncRNA/ lincRNA/ long intergenic non-coding RNA/long untranslated RNA"，"MicroRNA/miRNA/RNA, Micro or miRNA/ Primary MicroRNA/pri-miRNA/stRNA/pre-miRNA"，"Neoplasms/Neoplasia/Neoplasm/Tumors/Cancer/Malignancy"；中文检索词："长链非编码RNA/长非编码RNA/长链非编码核糖核酸/lncRNA"，"miRNA/microRNA"，"肿瘤/癌/Neoplasms/Neoplasia/Neoplasm/Tumors/Cancer/Malignancy"。

1.2 纳入和排除标准

入选标准：①关于lncRNA-miRNA的相关性及其与癌症生存预后有关的前瞻性队列研究；②原始研究人群的癌症组织与正常组织进行量化对比，以评价lncRNA和miRNA的表达水平；③报道了HR及95% *CI*和lncRNA-miRNA的相关系数*r*；④能够获得全文的文章。排除标准：①综述、信件、个案报道、重复发表的研究；②缺乏可用数据，如HR及95% *CI*。

1.3 文献筛选和数据提取

根据已制定的纳入和排除标准，两位研究者独立地筛选文献，然后评估文献的标题和摘要。如果从标题和摘要无法判断文献是否符合要求，则阅读全文。有任何疑问则通过和第三个研究者讨论解决。数据提取由两位研究者独立执行，有任何差异则通过小组讨论解决。以下是从每篇文献中提取的信息：①第一作者、出版年份及国家；②肿瘤类型、组织类型及样本量；③lncRNA和miRNA的名称；④lncRNA和miRNA的表达水平；⑤lncRNA-miRNA的相关系数*r*；⑥检测方法；⑦随访时间和临界值；⑧生存分析方法；⑨HR及其相应的95%*CI*。此综述是按PRISMA声明编写，注册号为CRD42020186889[10]。

1.4 偏倚风险评估

两位研究者独立地完成文章的偏倚风险评估。使用纽卡斯尔-渥太华量表（the newcastle-ottawas-cale，NOS）对每篇文献进行质量评价，从研究的3个方面（选择、可比性、结果）进行评估，满足条件则获得一颗星（≥6颗星都是高质量）。

1.5 统计分析

使用R 4.0.2进行资料分析。合并效应量为危险比（HR）和lncRNA-miRNA的相关系数*r*，风险比（HR）使用对数风险比（logHR）及其对数标准误（SElogHR）的方法进行合并，相关系数*r*使用Fisher's z变换进行效应量的合并。采用I^2统计量进行异质性检验，$I^2 \geq 50\%$或者$P < 0.1$，说明研究之间存在异质性，应采用随机效应模型分析结果，如果没有，则采用固定效应模型（$I^2 < 50\%$ 或 $P \geq 0.1$）。用森林图显示meta分析结果，使用WHO肿瘤分类进行亚组分析。潜在的发表偏倚使用Egger's检验进行评估，如果还存在差异则使用剪补法评价发表偏倚对结果的影响，使用敏感性分析以识别各个研究数据对HR和*r*汇总的影响。$P < 0.05$认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

如图1所示，共检索出5 587篇研究，剔除重复

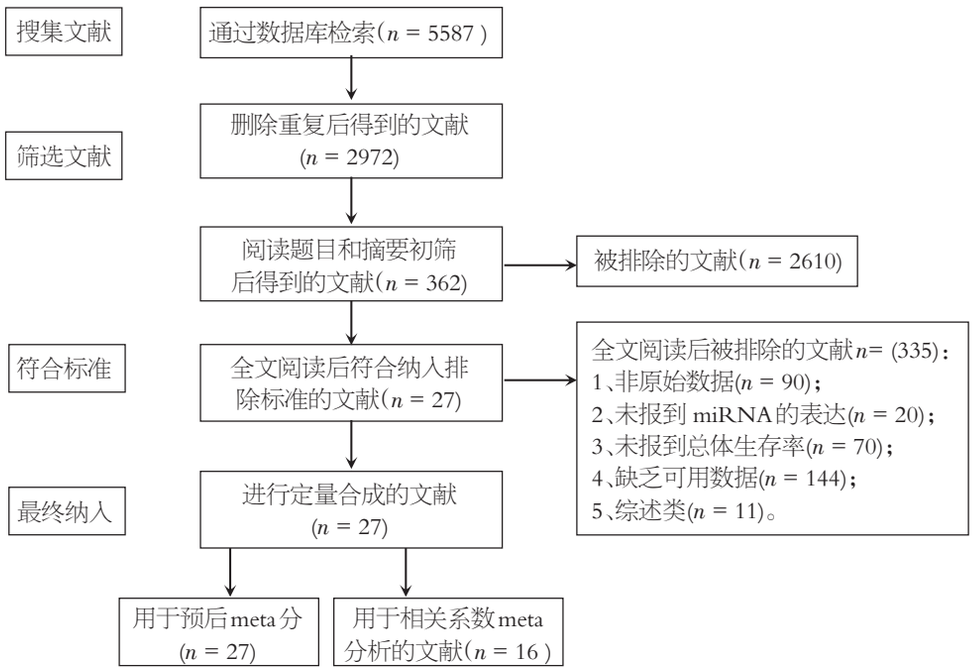


图1　文献检索流程图

后剩2 972篇研究，根据纳入排除标准筛选，并仔细阅读题目和摘要后剩余362篇研究，有27篇研究符合条件，可进一步进行分析。

2.2　纳入文献特征

27篇研究共有患者2 967例，样本量范围为42～248例，这些研究发表于2016年至2020年，皆来自中国。在27篇研究中，包括乳腺癌2篇、消化系统癌症14篇、头颈部癌症5篇、肺癌2篇、神经胶质瘤2篇、骨肉瘤1篇、黑素瘤1篇。均采用qRT-PCR检测lncRNA和miRNA的表达量，样本皆来源于组织，生存分析的指标都是总体生存率(OS)，与癌症预后相关的lncRNA有27篇，有16篇表明了lncRNA和miRNA的相关性，HR及其95% *CI*和相关系数皆是直接从文献报道的原始数据中提取。所有纳入的研究纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分都是≥6颗星，主要特征见表1。

2.3　lncRNA与总体生存率之间的关联

综合了27篇研究，包含了2 967例癌症患者，其结果显示了高表达的lncRNA与总体生存率预后不良有相关性(图2)。由于I^2 = 80%(P < 0.001)，故使用了随机效应模型，合并的HR为2.49(95% *CI*：2.04～3.03，P < 0.001)。通过亚组分析(图3)显示，在乳腺肿瘤、头颈部肿瘤、消化道肿瘤(肝癌)、消化道肿瘤(胃癌、结直肠癌等)、肺癌和其他癌症(神经胶质瘤、骨肉瘤等)中，lncRNA表达水平的升高与总生存率(OS)预后不良皆有关(HR = 3.43，95% *CI*：1.93～6.09，P < 0.05；HR = 2.73，95% *CI*：1.68～4.45，P < 0.05；HR = 2.05，95% *CI*：1.43～2.95，P < 0.05；HR = 2.57，95% *CI*：1.80～3.67，P < 0.05；HR = 1.90，95% *CI*：1.49～2.43，P < 0.05；HR = 2.59，95% *CI*：1.87～3.57，P < 0.05)。Egger's检验评价显示此次分析(P < 0.05)存在发表偏倚。经剪补法检验后(图4)，显示合并的HR对发表偏倚没有明显影响，结果稳定。敏感性分析(图5)表明本分析是稳定和可靠的。

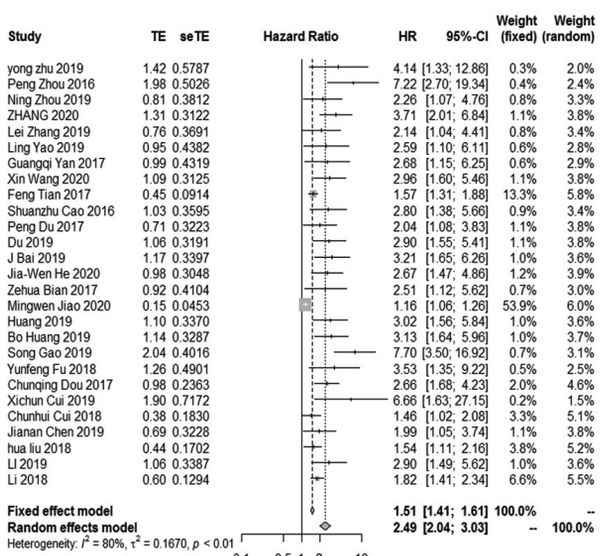


图2　lncRNA表达与总体生存率的森林图

表1 纳入文献基本特征

纳入文献	肿瘤类型	样本量	lncRNA的名称	lncRNA的表达水平	miRNA的名称	miRNA的表达水平	相关系数(r)	随访时间(月)	截断值	分析方法	HR(95%CI)	质量分数
yong zhu2019[11]	BC	42	Linc00460	升高	miR-489-5p	降低	-0.35	120	median	M	4.136(1.393 ~ 13.642)	7
Peng Zhou2016[12]	CC	152	lincRNA-ROR	升高	miR-145	降低	-0.54	72	median	M	7.22(2.43 ~ 17.43)	8
Ning Zhou2019[13]	HCC	52	RMRP	升高	miR-613	降低	-0.57	60	median	NR	2.257(1.069 ~ 4.764)	8
ZHANG2020[14]	HCC	55	UCA1	升高	miR-18a	降低	-0.82	60	median	M	3.711(1.523 ~ 5.178)	8
Lei Zhang2019[15]	CRC	240	PVT1	升高	hsa-miR-455-5p	降低	-0.64	36	NR	NR	2.14(1.04 ~ 4.42)	7
Ling Yao2019[16]	GC	69	MANCR	升高	miR-101	降低	-0.84	60	Youden´s index	NR	2.589(1.10 ~ 6.13)	8
Guangqi Yan2017[17]	OSCC	46	TUG1	升高	miR-219	降低	-0.26	72	median	U	2.679(1.149 ~ 6.247)	8
Xin Wang2020[18]	LSCC	225	RP11-159K7.2	升高	miR-206	降低	NR	60	NR	M	2.961(1.605 ~ 5.463)	7
Feng Tian2017[19]	HCC	248	TINCR	升高	miR-137 miR-133a	降低	NR	60	median	M	1.57(1.30 ~ 1.86)	7
Shuanzhu Cao2016[20]	GM	66	MALAT1	升高	miR-155	降低	-0.57	50	median	M	2.796(1.157 ~ 4.735)	7
Peng Du2017[21]	GM	69	XIST	升高	miR-29c	降低	-0.68	36	median	M	2.037(1.083 ~ 3.831)	7
Du2019[22]	CRC	127	DUXAP8	升高	miR-577	降低	NR	60	median	M	2.895(1.219 ~ 4.258)	8
J Bai2019[23]	BC	122	LINC00473	升高	miR-497	降低	NR	60	median	M	3.215(1.255 ~ 4.752)	8
Jia-Wen He2020[24]	OC	127	LMCD1-AS1	升高	miR-106b-5p	降低	NR	60	median	M	2.675(1.375 ~ 4.542)	8
Zehua Bian2017[25]	CRC	108	LINC00152	升高	miR-139-5p	降低	NR	80	NR	M	2.514(1.125 ~ 5.621)	8
Mingwen Jiao2020[26]	IC	118	ZEB1AS1	升高	miR-200a	降低	-0.54	60	NR	M	1.157(1.059 ~ 1.265)	7
Huang2019[27]	MM	104	DSCAM-AS1	升高	miR-136	降低	NR	60	NR	M	3.016(1.126 ~ 4.219)	7
Bo Huang2019[28]	GC	124	TRPM2-AS	升高	miR-195	降低	NR	60	median	M	3.128(1.288 ~ 4.672)	7
Song Gao2019[29]	PDAC	62	DLEU1	升高	miR-381	降低	-0.79	60	median	M	7.7(4.35 ~ 21.0)	7
Yunfeng Fu2018[30]	LC	212	MIAT	升高	miR-34a	降低	NR	72	median	M	3.53(1.35 ~ 9.22)	7
Chunqing Dou2017[31]	HCC	87	CARLo-5	升高	miR-200b	降低	-0.30	70	median	M	2.665(1.457 ~ 3.679)	7
Xichun Cui2019[32]	HBT	70	ZFAS1	升高	miR-193a-3p	降低	-0.50	96	NR	M	6.657(1.632 ~ 27.148)	7
Chunhui Cui2018[33]	CRC	84	HEIH	升高	miR-939	降低	NR	72	median	M	1.456(1.017 ~ 2.084)	7
Jianan Chen2019[34]	GBC	66	APVT1	升高	miR-143	降低	-0.52	84	NR	M	1.986(1.055 ~ 3.739)	7
hua liu2018[35]	TC	77	XIST	升高	miR-34a	降低	-0.50	60	median	M	1.545(1.107 ~ 2.157)	7
LI2019[36]	NC	109	HCG18	升高	miR-140	降低	NR	60	median	M	2.896(1.265 ~ 4.772)	7
Li2018[37]	NCLC	106	PCAT-1	升高	miR-149-5p	降低	-0.53	50	NR	M	1.819(1.512 ~ 2.511)	6

注:BC:乳腺癌;CC:结肠癌;HCC:肝细胞癌;CRC:结直肠癌;GC:胃癌;OSCC:口腔鳞癌;LSCC:喉鳞癌;GM:胶质细胞瘤;OC:骨肉瘤;IC:肝内胆管癌;MM:黑色素瘤;PDAC:胰腺导管癌;LC:肺癌;GBC:胆囊癌;TC:甲状腺癌;NC:鼻咽癌;NCLC:非小细胞肺癌;NR:未报道;M:多因素;U:单因素

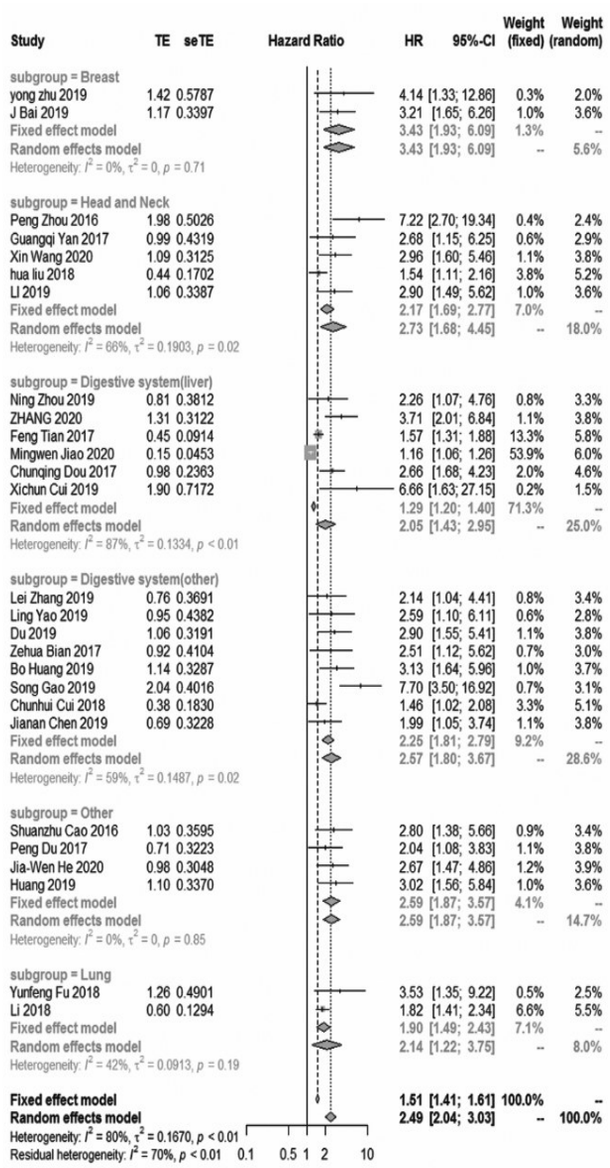


图3　lncRNA表达与总体生存率的亚组分析森林图

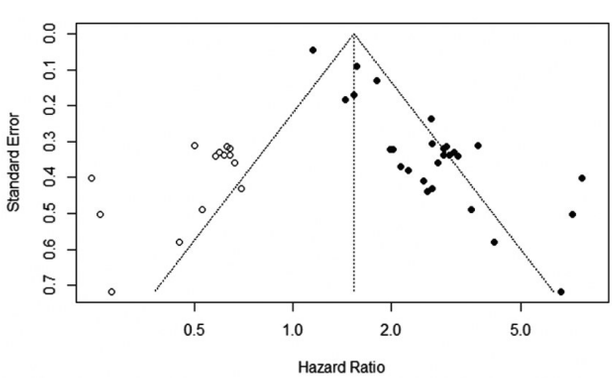


图4　总体生存率的发表偏倚图

2.4　lncRNA与miRNA之间的关联

从16项符合条件的研究中收集了lncRNA与miRNA的相关系数r，经过Fisher's z变换进行效应量r的合并，从而得到结果（图6）。分析发现lncRNA与miRNA呈负相关，由于I^2 = 79%（P < 0.001），故使用随机效应模型，合并的r值为−0.68（95%CI：−0.8 ~ −0.56）。亚组分析（图7）显示，在乳腺肿瘤、消化道肿瘤（肝癌）、消化道肿瘤（胃癌、结直肠癌等）、头颈部肿瘤、肺癌、其他癌症（神经胶质瘤）中，lncRNA与miRNA皆呈负相关（r = −0.37，95% CI：−0.68 ~ −0.05；r = −0.65，95% CI：−0.90 ~ −0.39；r = −0.84，95% CI：−1 ~ −0.62；r = −0.45，95% CI：−0.63 ~ −0.27；r = −0.59，95% CI：−0.79 ~ −0.40；r = −0.75，95% CI：−0.63 ~ −0.27）。Egger's检验评估分析的发表偏倚（P = 0.96），结果显示没有显著的发表偏倚。敏感性分析（图8）表明我们的分析是稳定和可靠的。

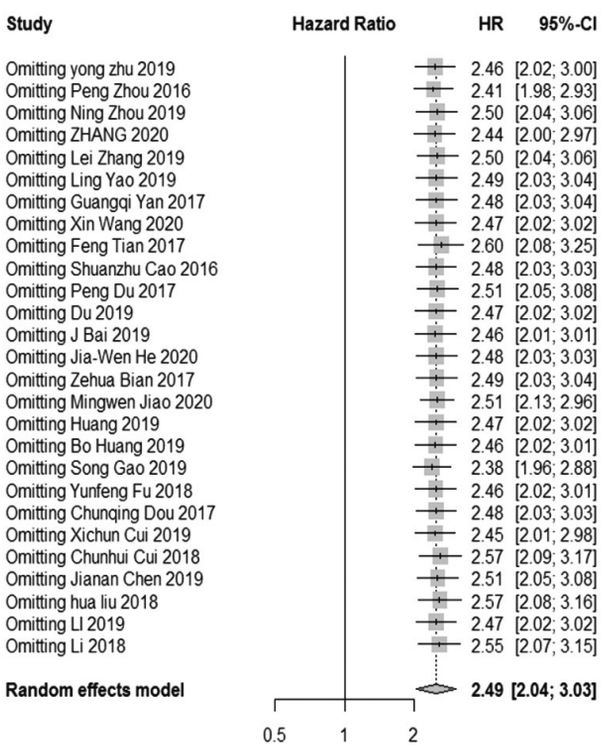


图5　总体生存率的敏感性分析

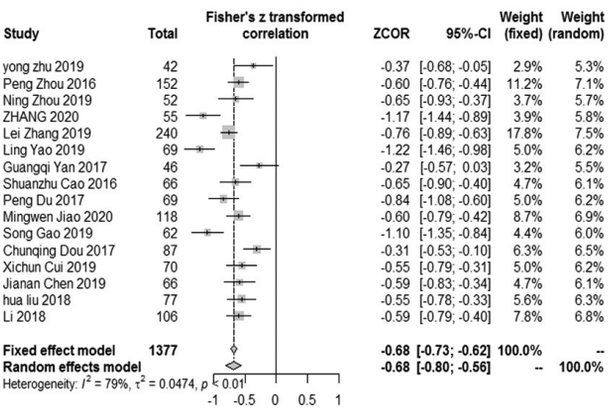


图6　lncRNA与miRNA相关性的森林图

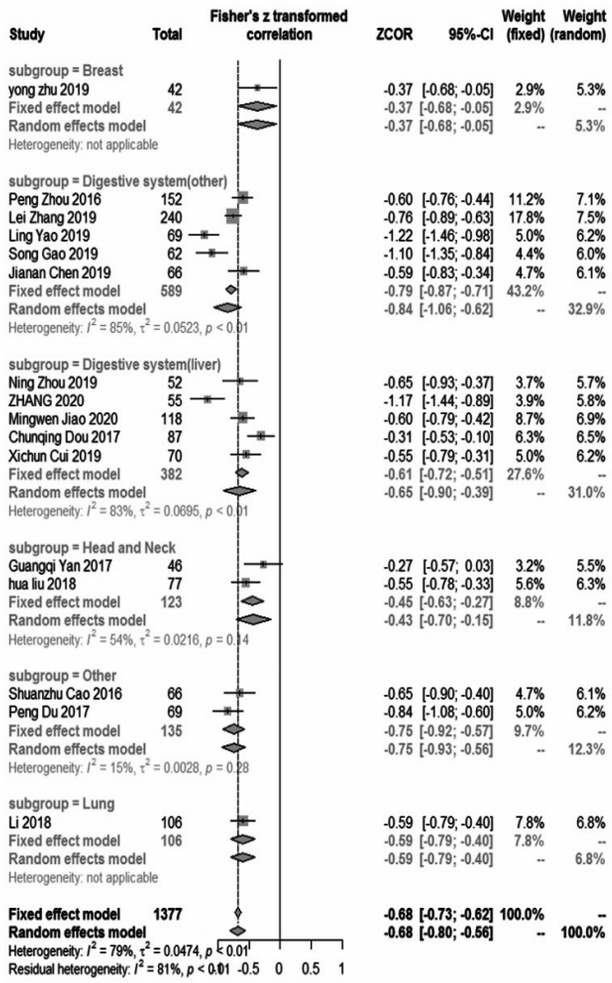


图7 lncRNA与miRNA相关性的亚组分析森林图

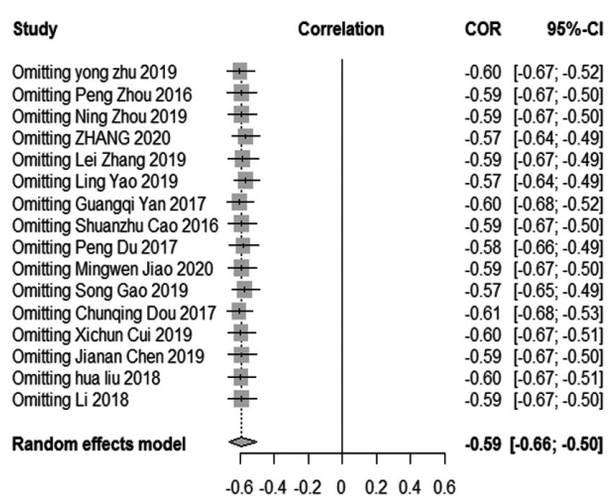


图8 相关系数的敏感性分析

3 讨论

癌症的发生发展是一个多机制且复杂的过程，lncRNA与miRNA在癌症的发生发展中发挥着不可小觑的作用。研究发现lncRNA在转录后和/或转录水平上调节基因表达，包括染色质重塑，表观遗传修饰，组蛋白修饰和海绵效应等[38]。lncRNA在各种细胞过程（例如肿瘤发生以及转移）中作为必要的调节因子出现[39]，特别是具有高度组织和发育阶段特异性的表达，为癌症的诊断和治疗提供了新的可能性[40-41]。而miRNA在生物过程中起着关键作用，如细胞增殖、分化和凋亡等[42]。越来越多的miRNA已被证实参与促进或抑制癌症的发生，作为癌基因或抑癌基因参与癌症相关靶基因的表达[43-44]。且最近已有研究表明，与癌症相关的特定lncRNA和miRNA可在血液和血清样品中被检测到[45-46]。在两者相互作用中，有研究发现，在不同癌症组织及细胞中，不同类型的lncRNA表达升高，相应的miRNA表达下调，从而进一步影响癌症的进展。比如lncRNA可以通过竞争性结合miRNA，抑制miRNA表达及其对下游靶基因的负向调控作用，能抑制肿瘤增值、侵袭、迁移和促进肿瘤细胞凋亡，这无疑为癌症治疗提供了新思路和方向[47]。因此对lncRNA和miRNA之间机制的深入研究，可能为未来癌症诊断、预后甚至是治疗找到新的突破口[48]。

本次meta分析主要是在探索lncRNA与miRNA对癌症预后的影响以及它们之间的相关性。本文评价了研究中的lncRNA和miRNA，其中大部分都只被研究过一次，可提供有关lncRNA与miRNA对癌症预后及其相关性的部分见解。

本研究分析表明，高表达的lncRNA是总体生存率预后不良的危险因素。在亚组分析中，相对于其他癌症来说，乳腺肿瘤、头颈部肿瘤中的lncRNA表达水平的升高对OS预后不良表现的更为显著。此外，有的文章显示了HR作为危险因素的证据相对不足，如Cui C[33]研究表明HR的可信区间为1.02～2.08，但经过合并后，总体HR的准确度升高，显示了lncRNA可能是预后差的危险因素，且研究发现，lncRNA作为乳腺肿瘤（HR = 3.43）预后不良的危险因素比肺癌（HR = 1.90）的证据更强。这些研究皆是调查的lncRNA与OS之间的关系，且大多数都采用的是多因素分析，大多数结果都显示了lncRNA与癌症的总体生存率之间存在着统计学上的相关性，揭示了lncRNA在癌症预后中具有一定的价值，可能作为癌症预后的独立预测因子，并在不同肿瘤类型中得到了体现，可以更有针对性的开展研究。

在lncRNA与miRNA的相关分析中，发现lncRNA与miRNA的表达主要呈负相关，且合并的r表

现为强相关。其中在消化道肿瘤和神经胶质瘤表现的相关性皆比其他肿瘤都要强,在乳腺肿瘤表现的相关性最弱。虽然有的文章显示了lncRNA和miRNA之间无相关性,如Yan G[17]研究表明,二者的相关系数r可信区间为-0.57 ~ 0.03,但合并后,总体上表现是有相关性的。通过此次分析发现相关性强弱不一,说明需要更多高质量的研究去验证这种影响对哪一类的肿瘤影响更大。目前这些研究说明了lncRNA与miRNA在统计学上存在相关性,显示了lncRNA和miRNA之间存在相互作用,并且可能影响癌症的发生发展。

此次研究存在一定的异质性,但通过敏感性分析发现,总的结果稳定性还可以接受。此次研究也存在一定的不足,第一,纳入研究的人群主要在中国,因此对其他国家在这方面的影响不了解;第二,对于lncRNA与miRNA相互作用的研究还处于初步的探索阶段,因此在不同癌症、不同样本量的选择、方法学的确定等方面存在差异;第三,50%的研究样本量比较小(< 100),而小样本量研究被认为与更高的异质性有关[49];第四,由于研究之间存在异质性,使得纳入部分可能造成对合并结果可信度的影响,因此今后还需要更多的针对癌症的前瞻性队列研究加以验证。

4 结论

本次meta分析总结了与癌症预后有关的lncRNA和miRNA并分析了它们之间的相关性,说明非编码RNA对于癌症预后来说可能是预测因子,且lncRNA与miRNA之间存在相关性,可能共同发挥作用影响癌症预后,或许可以为下一步抗肿瘤研究提供新的方向,但尚待更多高质量的研究加以验证。

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] Organization Global Health Observatory[Z]. Geneva: World Health Organization, 2018.

[3] Trzybulska D, Vergadi E, Tsatsanis C. miRNA and other non-coding RNAs as promising diagnostic markers[J]. EJIFCC, 2018, 29(3): 221-226.

[4] Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology[J]. Cancer Discov, 2011, 1(5): 391-407.

[5] Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, *et al*. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research?[J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4577-4587.

[6] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, *et al*. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. Genome Res, 2012, 22(9): 1775-1789.

[7] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, *et al*. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches[J]. Physiol Rev, 2016, 96(4): 1297-1325.

[8] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.

[9] Sun BY, Liu CX, Li H, *et al*. Research progress on the interactions between long non-coding RNAs and microRNAs in human cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 595-605.

[10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(10): 1006-1012.

[11] Zhu Y, Yang LY, Chong QY, *et al*. Long noncoding RNA Linc00460 promotes breast cancer progression by regulating the miR-489-5p/FGF7/AKT axis[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5983-6001.

[12] Zhou P, Sun LX, Liu DF, *et al*. Long non-coding RNA lincRNA-ROR promotes the progression of colon cancer and holds prognostic value by associating with miR-145[J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(4): 733-740.

[13] Zhou N, He ZL, Tang HY, *et al*. LncRNA RMRP/miR-613 axis is associated with poor prognosis and enhances the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma by impacting oncogenic phenotypes[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(5): 2801-2815.

[14] Zhang Z, Li JZ, Wei ZW, *et al*. Correlation between expression levels of lncRNA UCA1 and miR-18a with prognosis of hepatocellular cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7): 3586-3591.

[15] Zhang L, Mao JH. Long-chain noncoding RNA PVT1 gene polymorphisms are associated with the risk and prognosis of colorectal cancer in the Han Chinese population[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(10): 728-736.

[16] Yao L, Yan JH, Gan LH, *et al*. Upregulation of MANCR predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 6801-6806.

[17] Yan GQ, Wang X, Yang ML, *et al*. Long non-coding RNA TUG1 promotes progression of oral squamous cell

carcinoma through upregulating FMNL2 by sponging miR-219[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(9): 1899-1912.

[18] Wang X, Yu BY, Jin QQ, *et al*. Regulation of laryngeal squamous cell cancer progression by the lncRNA RP11-159K7.2/miR-206/DNMT3A axis[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12): 6781-6795.

[19] Tian F, Xu J, Xue FX, *et al*. TINCR expression is associated with unfavorable prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Rep, 2017, 37 (4): BSR20170301.

[20] Cao SZ, Wang YZ, Li JQ, *et al*. Tumor-suppressive function of long noncoding RNA MALAT1 in glioma cells by suppressing miR-155 expression and activating FBXW7 function[J]. Am J Cancer Res, 2016, 6 (11): 2561-2574.

[21] Du P, Zhao HT, Peng RJ, *et al*. LncRNA-XIST interacts with miR-29c to modulate the chemoresistance of glioma cell to TMZ through DNA mismatch repair pathway[J]. Biosci Rep, 2017, 37(5): BSR20170696.

[22] Du C, Wang HX, Chen P, *et al*. STAT3-induced upregulation of lncRNA DUXAP8 functions as ceRNA for miR-577 to promote the migration and invasion in colorectal cancer through the regulation of RAB14[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6105-6118.

[23] Bai J, Zhao WY, Li WJ, *et al*. Long noncoding RNA LINC00473 indicates a poor prognosis of breast cancer and accelerates tumor carcinogenesis by competing endogenous sponging miR-497[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8): 3410-3420.

[24] He JW, Li DJ, Zhou JH, *et al*. SP1-mediated upregulation of lncRNA LMCD1-AS1 functions a ceRNA for miR-106b-5p to facilitate osteosarcoma progression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526 (3): 670-677.

[25] Bian ZH, Zhang JW, Li M, *et al*. Long non-coding RNA LINC00152 promotes cell proliferation, metastasis, and confers 5-FU resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-139-5p[J]. Oncogenesis, 2017, 6 (11): 395.

[26] Jiao MW, Ning SL, Chen JB, *et al*. Long non-coding RNA ZEB1-AS1 predicts a poor prognosis and promotes cancer progression through the miR-200a/ZEB1 signaling pathway in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Int J Oncol, 2020, 56(6): 1455-1467.

[27] Huang YL, Xu Q, Wang X. Long noncoding RNA DSCAM-AS1 is associated with poor clinical prognosis and contributes to melanoma development by sponging miR-136[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7): 2888-2897.

[28] Huang B, Chang C, Wang BL, *et al*. Elk1-induced upregulation of lncRNA TRPM2-AS promotes tumor progression in gastric cancer by regulating miR-195/ HMGA1 axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (10): 16921-16933.

[29] Gao S, Cai YY, Zhang H, *et al*. Long noncoding RNA DLEU1 aggravates pancreatic ductal adenocarcinoma carcinogenesis via the miR-381/CXCR4 axis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6746-6757.

[30] Fu YF, Li CY, Luo YW, *et al*. Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 82.

[31] Dou CQ, Sun LY, Jin X, *et al*. Long non-coding RNA CARLo-5 promotes tumor progression in hepatocellular carcinoma via suppressing miR-200b expression[J]. Oncotarget, 2017, 8(41): 70172-70182.

[32] Cui XC, Wang ZF, Liu LW, *et al*. The long non-coding RNA ZFAS1 sponges miR-193a-3p to modulate hepatoblastoma growth by targeting RALY via HGF/ c-met pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 271.

[33] Cui C, Zhai D, Cai L, *et al*. Long noncoding RNA HEIH promotes colorectal cancer tumorigenesis via counteracting miR-939-mediated transcriptional repression of Bcl-xL[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(3): 992-1008.

[34] Chen J, Yu Y, Li H, *et al*. Long non-coding RNA PVT1 promotes tumor progression by regulating the miR-143/HK2 axis in gallbladder cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 33.

[35] Liu H, Deng HY, Zhao YJ, *et al*. LncRNA XIST/ miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 279.

[36] Li L, Ma TT, Ma YH, *et al*. LncRNA HCG18 contributes to nasopharyngeal carcinoma development by modulating miR-140/CCND1 and hedgehog signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (23): 10387-10399.

[37] Li J, Li YJ, Wang B, *et al*. LncRNA-PCAT-1 promotes non-small cell lung cancer progression by regulating miR-149-5p/LRIG2 axis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7725-7733.

[38] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914.

[39] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. Cell, 2013, 152(6): 1298-1307.

[40] Ren XX. Genome-wide analysis reveals the emerging roles of long non-coding RNAs in cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 588-594.

[41] Zheng GXY, Do BT, Webster DE, *et al*. Dicer-microRNA-myc circuit promotes transcription of hundreds of long noncoding RNAs[J]. Nat Struct Mol Biol, 2014, 21(7): 585-590.

[42] Ruan K, Fang XG, Ouyang GL. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer[J]. Cancer Lett, 2009, 285(2): 116-126.

[43] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-269.

[44] Pradhan AK, Emdad L, Das SK, *et al*. The enigma of miRNA regulation in cancer[J]. Adv Cancer Res, 2017, 135: 25-52.

[45] Nappi L, Nichols C. MicroRNAs as biomarkers for germ cell tumors[J]. Urol Clin North Am, 2019, 46(3): 449-457.

[46] Cossu AM, Mosca L, Zappavigna S, *et al*. Long non-coding RNAs as important biomarkers in laryngeal cancer and other head and neck tumours[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3444.

[47] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. Nature, 2014, 505(7483): 344-352.

[48] Li YJ, Shan G, Teng ZQ, *et al*. Editorial: non-coding RNAs and human diseases[J]. Front Genet, 2020, 11: 523.

[49] IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF, *et al*. Small studies are more heterogeneous than large ones: a meta-meta-analysis[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(8): 860-869.

（2021-02-03 收稿）



专 家 简 介

汤艳，西南医科大学教授，硕士研究生导师。现任公共卫生学院副院长，四川省预防医学会劳动卫生与职业病防治分会第六届委员会委员，泸州市医学会乳腺疾病专业委会委员，《西南医科大学学报》编委，《职业卫生与病伤》编委。研究方向：肿瘤流行病学和职业病学。主持各级科研课题14项，其中主持国家自然科学基金课题1项、四川省科技厅课题2项；发表科研论文50多篇（其中SCI 8篇）；获泸州市科技进步三等奖1项。