

# Advances of LncRNA in Lung Cancer

Haoran Li<sup>1</sup>, Zehuan Li<sup>2</sup>, Jian Gao<sup>1</sup>, Jianyong Ding<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Thoracic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai

Email: lhr18086514851@163.com

Received: Nov. 20<sup>th</sup>, 2018; accepted: Dec. 5<sup>th</sup>, 2018; published: Dec. 13<sup>th</sup>, 2018

---

## Abstract

Lung cancer is the most leading cancer death worldwide mainly due to the high metastasis and recurrence rate of lung cancer. LncRNA is non-coding RNA molecule that cannot translate into protein, which is associated with many carcinomas including lung cancer. LncRNA is not only involved in the invasion, migration and proliferation of lung cancer cells, but also close to cell autophagy and tumor immunity. Therefore, it is of great significance to study the relation between lncRNA and lung cancer.

## Keywords

Lung Cancer, LncRNA, Metastasis, Autophagy, Tumor Immunity

---

# LncRNA在肺癌中的研究进展

李浩然<sup>1</sup>, 李泽环<sup>2</sup>, 高 健<sup>1</sup>, 丁建勇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院胸外科, 上海

<sup>2</sup>复旦大学附属中山医院普通外科, 上海

Email: lhr18086514851@163.com

收稿日期: 2018年11月20日; 录用日期: 2018年12月5日; 发布日期: 2018年12月13日

---

## 摘 要

肺癌是世界上致死率第一的癌症, 主要原因在于肺癌的侵袭转移和复发。lncRNA是一类非编码RNA分子, 研究发现其与包括肺癌在内的多种肿瘤密切相关。lncRNA不仅参与肺癌组织细胞的侵袭、迁移和增殖过程, 并且与细胞自噬、肿瘤免疫联系紧密。因此, 研究lncRNA与肺癌的关系具有重要意义。

## 关键词

肺癌, LncRNA, 转移, 自噬, 肿瘤免疫

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺癌是世界上致死率最高的癌症, 每年因肺癌死亡的人数超过一百万人[1], 而侵袭转移[2] [3]和肿瘤复发[4]是主要的致死原因。肺癌在组织学上可以分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两种, 而 SCLC 约占 15%, NSCLC 约占 85%, 其中腺癌最常见[5] [6]。长链非编码 RNA (lncRNA)是指长度多于 200 个碱基对的 RNA [7], 其在包括肺癌在内的多种人类肿瘤中常出现异常表达[8] [9]。本文就目前 lncRNA 在肺癌中的研究进展做简要综述。

## 2. LncRNA 及其作用机制

长链非编码 RNA (lncRNA)通常是指多于 200 个碱基对的 RNA, 且不具有编码蛋白质功能的核糖核酸分子。在人类基因组中, lncRNA 的种类保守估计有 23,000 种, 而其表达在不同正常的器官组织具有特异性[8] [9]。LncRNA 具有多种生物学功能, 如: 基因表达, 表观遗传以及染色体装配等[10]。

LncRNA 调节基因表达可通过多种机制[11]: 1) lncRNA 可以招募染色体修饰复合物对特定的靶基因位点进行特异性修饰, 从而调节转录前的基因表达; 2) 转录时, lncRNA 可通过特定的转录因子直接影响 RNA 聚合酶的活性, 如: lncRNA Evf2 可以作为转录因子 DLX2 的协同刺激分子来调节 DLX5 和 DLX6 的基因转录[12]; 3) 反义 lncRNA 可以调节 RNA 的剪接过程, 如: lncRNA Zeb2 NAT 可以覆盖 Zeb2 mRNA 的 5'端未翻译位点以阻止基因内剪接, 以上调 Zeb2 蛋白的表达而 Zeb2 mRNA 含量无明显改变[13], 从而形成转录后的调节机制。而不同 lncRNA 作用机制又不尽相同(表 1)。

**Table 1.** Function mechanisms of lncRNA

**表 1.** LncRNA 的作用机制

| LncRNA    | 位置      | 作用机制                                   |
|-----------|---------|--|
| LINC00961 | 9p13.3  | 可能与组蛋白的甲基化有关                           |
| GAS5-AS1  | 1q25.1  | 可能与组蛋白的去乙酰化有关                          |
| TUSC7     | 3q13.31 | 可能与调节细胞周期                              |
| PANDAR    | 6p21.2  | 与 P53 基因有关                             |
| LINC00473 | 6q27    | 与 CREB/CRTC 有关                         |
| MALAT1    | 11q13   | 与 DNA 甲基化有关                            |
| PCAT6     | 1q32.1  | 与 c-myc 和 p53 基因有关                     |
| SNHG1     | 11q12.3 | 通过“吸附” miR-145-5p 进而调节 MTDH 表达实现对肿瘤的调控 |
| FAL1      | 1q21.2  | 通过 PTEN/AKT 信号传导途径来实现对肺癌的调控            |
| NEAT1     | 11q13.1 | 通过调节 miR-181-5p/HMGB2 信号通路来发挥其促进肿瘤的作用的 |

### 3. LncRNA 在肺癌中的异常表达

据报道, lncRNA 在肺腺癌中的表达异常达 953 种, 而在肺鳞癌中的异常表达有 1014 种[14]。

Jiang 等利用 TCGA 数据库中 RNA 序列的大数据联合 qRT-PCR 技术在 48 组实验(NSCLC 细胞和正常肺组织细胞)中对比发现 LINC00961 在 NSCLC 中的表达明显下降[15], 同时低水平的 LINC00961 与高肺癌组织的 TNM 分级( $P = 0.001$ )、淋巴结的转移( $P = 0.019$ )和生存期的缩短(Kaplan-Meier 生存分析)密切联系。Wu 等[16]发现在 H1299, H1703, H520 和 PC-9 相比 A549 和 SPCA-1 中 GAS5-AS1 的表达下降水平尤为显著; 若上调 GAS5-AS1 的表达水平则可以抑制上皮-间质转化过程的标记分子(ZEB1, N-cadherin 和 Vimentin)的表达。Han 等[17]在 140 组 NSCLC 组织和正常组织对比中发现 PANDAR 的表达下降 82.9% (116/140); 而低水平的 PANDAR 与肿瘤的高级别( $P = 0.002$ )和较大癌肿( $P < 0.001$ )明显相关; 进一步研究表明 PANDAR 受 p53 基因的调节, 并且 p53 可以直接与 PANDAR 的上游调控区域相结合。Han 等[18]对比 50 组正常肺组织细胞和 NSCLC 细胞发现尽管 GAS6-AS1 在 45 组中 NSCLC 细胞中表达下降显著, 但仍有 5 组样本呈现上升趋势; 应用多因素分析发现 GAS6-AS1 表达与 NSCLC 病人的生存期缩短( $P = 0.036$ ), 组织学类型( $P = 0.023$ )以及肿瘤分级( $P = 0.033$ )有关。Wang 等[19]对比 112 组癌组织和正常组织中的 TUSC7 表达水平发现: 88 (78.6%)组中 TUSC7 的表达显著下降; 而卡方检验的结果则进一步显示 TUSC7 的表达与肿瘤的大小( $P = 0.007$ )和肿瘤分期( $P = 0.012$ )显著相关; 若上调 TUSC7 的表达, NSCLC 细胞则多数停留在 G1 期, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。

Wan 等[20]运用 58 组 NSCLC 组织和正常组织对比发现 PCAT6 在癌组织中的表达比正常组织高出 15 倍( $P < 0.0001$ ), 并且和肿瘤的大小( $P = 0.0343$ ), 淋巴结的转移( $P < 0.0001$ )和肿瘤的分期( $P = 0.018$ )密切相关; 当敲除 PCAT6 的表达时, 实验结果显示 CL1-5 和 H446 细胞被诱导凋亡, 尤其是早期凋亡。Li 等[21]运用四种 NSCLC 细胞系(A549, H1299, H460 和 NCI-H1650)对比正常肺组织上皮细胞(BEAS-2B)发现: NEAT1 表达在 NSCLC 细胞中明显升高( $P < 0.05$ )并且与高分期肿瘤、远处转移和淋巴结转移相关。通过对比 100 组 NSCLC 细胞和正常肺细胞, Pan 等[22]发现 FAL1 的表达在 78%的 NSCLC 细胞中明显上调; PAN 等进一步选用 H1299 细胞做体内实验发现 FAL1 的表达朔评时对照组的 110 倍。通过 43 组癌组织和正常组织的对比, Lu 等发现 SNHG1 在肺癌组织表达显著提高; Lu 等[23]进一步通过利用 A549 细胞株转染裸鼠后, 测定 miR-145-5p 和 MTDH (Metadherin)蛋白的 mRNA 表达水平, 从而发现 SNHG1/miR-145-5p/MTDH 轴, 明确 SNHG1 表达上调是通过 miR-145-5p 进一步作用于 MTDH 的表达促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移。

### 4. LncRNA 对肺癌肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭的影响

LINC00473 是细胞核来源的 lncRNA, 是由 LKB1 (STK11)失活诱发的并且随后同其下游的环状 AMP 反应原件结合蛋白(CREB)/CREB 调节转录因子(CRTC)共刺激激活[24]。LINC00473 与 LKB1 失活具有最良好的相关性, 而 LKB1 是一种肿瘤抑制基因, 并且是 AMP-激活蛋白激酶(AMPK)的上游关键激活因子, 其突变在非小细胞肺癌中约有 20%~30%, 仅次于 P53 和 Ras 基因的突变[25] [26] [27]。

PANDAR 的过表达可以抑制肿瘤的增殖, 这一作用是通过凋亡途径介导的, 并且与 Bcl-2 表达有关[17]。众所周知, P53 基因突变在肺癌的发生机制中是最常见的基因突变, 而 P53 可通过与 PANDAR 启动子上的 P53 反应原件相结合来诱导 PANDAR 的成功转录并且过表达的 PADAR 在转录水平可以抑制 Bcl-2 的表达。LINC01207 是只在肺腺癌中上调的 lncRNA, 而在肺鳞癌中却无明显的变化, 同时可以发现该分子的静默则可以抑制肺癌细胞系的增殖以及促进细胞的凋亡[28]。WANG 等通过单因子和多因子分析可见 TUSC7 的低表达是 NSCLC 患者的一个独立的较差预后的预测因子, 并且 TUSC7 的上调可以抑制肿瘤的增殖[19]。

GAS5-AS1 的表达下调可以影响 NSCLC 细胞的迁移和侵袭：利用 Boyden 室透孔分析实验，在 SPC-AS1 细胞中，敲除 GAS5-AS1 的表达不改变细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡进程，但是显著提高肿瘤细胞的迁移和侵袭[16]。实验进一步表明，组蛋白的去乙酰化修饰是在 NSCLC 细胞中 GAS5-AS1 的主要调节途径[16]。敲除 PCAT6 的表达则可以促进肺癌细胞的早期凋亡和侵袭转移，但是对晚期凋亡和细胞坏死的影响不大；随后运用免疫沉淀法和相关抗体发现，PCAT6 的表达与 Cyc 和 P53 基因的表达具有密切联系[20]。LncRNA AF118081 在肺肿瘤中常常表达增加，当敲除 lncRNA AF118081 时则可以抑制细胞增殖，迁移以及肿瘤细胞的侵袭[29]。HOXA11-AS 或许通过各种信号传导途径来调节其在肺肿瘤发生中的影响癌细胞侵袭转移的作用，特别是 DOCK8 和 TGF- $\beta$  两途径[30]。lncRNA HOTAIR 和 NEAT1 的表达与肺癌的转移和侵袭进展息息相关，而当敲除这两个基因时，只有 HOTAIR 基因的敲除可以抑制肿瘤细胞的迁移和运动[31]。

上皮-间质转化通常是指由于细胞表型的间质化，使得细胞的粘附性下降而移动性增加的过程，包括上皮细胞表型标志的丢失和间质细胞表型标志的获取两个基本部分[32] [33]。上皮-间质转化不仅仅在上皮组织修复和胚胎发育期多见，而且常常与包括肺癌在内的肿瘤侵袭和转移密切相关[34]。部分 lncRNA 也可以影响上皮-间质过程，从而促进或抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。如：过表达的 GAS5-AS1 可以通过减少诸如 ZEB1、N-cadherin、Vimentin 等的分子来抑制上皮-间质转化的过程，从而抑制肺癌发展[16]；而 linc00460 则增加以上分子的表达来促进上皮间质的转化，进而促进肺癌的转移和进展[35]。

## 5. lncRNA 对自噬的影响

自噬旨在降解已损坏的细胞器或长寿蛋白的一个非常保守的、多步骤的经溶酶体作用的过程[36]。通常情况下，自噬过程是将需要降解的细胞器或蛋白经囊泡运送到溶酶体进行的，同时在此过程中会形成一个双层膜结构的自噬囊泡也就是自噬小体。研究表明，自噬在不同的人类疾病中都有重要作用，如：细菌病毒感染、神经退行性疾病、心脏疾病和肿瘤等疾病[37] [38]。在恶性肿瘤发生早期，自噬可通过消除功能异常的细胞器和蛋白质来抑制肿瘤的发生发展过程；但是在肿瘤晚期，自噬则可以通过减少细胞对微环境压力的反应来促进肿瘤的演进[39]。

目前，至少已经发现有 37 种自噬相关基因(ATG)存在于酵母细胞中，同时也有多种 ATG 类似物存在于人体中[40]。lncRNA 通过 ATG 来调节自噬过程，并且 lncRNA 对自噬过程的调节渗透于自噬过程的各个阶段，如自噬的起始过程，吞噬泡的形成，自噬小体的组装以及自噬溶酶体的融合等(Ref. 40: table 1)。

自噬相关蛋白包括 p62, NBR1 和 LC3 等，其中 LC3 I 与 LC3 II 之间的比值翻转可以反映自噬活性。MALAT1 是多物种来源的大于 8000 碱基对的 lncRNA，其在多种组织如肺、胰腺、肝脏等均有表达[41]。而 MALAT1 的表达在非小细胞肺癌上调显著。GUO 等利用 NSCLC 相应的恶性细胞系，如：A549 细胞，与正常肺组织比较得出相应结论，同时发现了 MALAT1 是 CXCL5 的上游调节分子，并且其可由甲基化作用调节[42]。而 MALAT-1 下调则通过抑制自噬活性可抑制 A549 细胞的增殖扩增、抑制 A549 细胞的细胞循环演进、抑制 A549 细胞的侵袭转移和促进 A549 细胞的凋亡，同时发现，静默 MALAT-1 的表达可以抑制 A549 细胞的自噬过程，但是具体机制尚不明确[43]。

## 6. lncRNA 对肿瘤免疫的影响

当人体发生肿瘤的时候，免疫系统就会发动针对肿瘤细胞的杀伤清除作用，其基本形式包括天然免疫和适应性免疫两种。而适应性免疫又可以分为针对肿瘤细胞的以 CD8+T 细胞杀伤为主要作用细胞的细胞免疫和以针对循环中抗原为主的以特异性抗体为主要杀伤作用物质的体液免疫。一般情况下，针对实

体瘤的免疫反应以细胞免疫为主。肿瘤抗原可以分为肿瘤特异性抗原(TSA)、肿瘤相关抗原(TAA)和肿瘤-胚系抗原(CTA)三大类[44] [45]。TSA 是指在正常人体组织不表达, 只特异性存在于肿瘤表面的抗原表位, 这种抗原极少产生免疫耐受并且有可能成为靶向治疗肿瘤的靶点。TAA 是指在人体正常组织表达, 而在肿瘤发生时存在异常表达的抗原表位或者是异常表达的蛋白质, 这种抗原具有免疫耐受的倾向。CTA 是指正常情况下表达于睾丸、卵巢和滋养层细胞的抗原表位, 但也可以表达于包括肺癌在内的肿瘤细胞, 具有严格的组织特异性, 是免疫治疗极具前景的治疗靶点[46]。

LncRNA 参与调节天然免疫的调节和 T 细胞的成熟、分化以及激活过程。AGER (advanced glycosylation end-product specific receptor)属于免疫球蛋白超家族, 也是目前为止唯一在肺癌表面发现的天然免疫模式识别受体。在肺癌中, 调节 AGER 的 lncAGER 由于过度甲基化而表达下调, 同时其表达下降与 T 细胞状态密切相关[47]。lncAGER 在肺癌中通过肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞周期、癌细胞迁移等机制发挥抑癌作用。

在 T 细胞分化、成熟和作用的各个阶段, lncRNA 的调节具有阶段特异性, 并且对于不同种的 T 细胞(如: Th1 细胞和 Th2 细胞)参与调节的 lncRNA 也不尽相同(48%~57%的特异性) [48]。例如: STAT4 激活并协同数种 lncRNA (如 LincR-Gng2-5')可以刺激 T 细胞向 Th1 细胞方向分化; 而 STAT6 则激活并协同数种不同的 lncRNA (如 LincR-Epas1-3'AS)刺激 T 细胞向 Th2 细胞分化。因此, 多种 lncRNA 参与肿瘤免疫, 并且作用于各个阶段(Ref.49, table1) [49]。

## 7. 结论

lncRNA 在肺癌中的作用非常广泛且多种多样, 与肺癌的发生、转移、侵袭息息相关, 并且参与自噬、肿瘤免疫等诸多过程。不同种类的 lncRNA 作用机制也不尽相同, 而且由于 lncRNA 的广泛改变, 靶向作用于 lncRNA 从而达到治疗目的也成为一种可能。需要进一步明确的是, 靶向作用 lncRNA 是否可以达到治疗目的, 仍需要进一步的临床试验。

## 参考文献

- [1] Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Profiling of Lung Adenocarcinoma. *Nature*, **511**, 543-550. <https://doi.org/10.1038/nature13385>
- [2] Riihimaki, M., Hemminki, A., Fallah, M., *et al.* (2014) Metastatic Sites and Survival in Lung Cancer. *Lung Cancer*, **86**, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.020>
- [3] Di, J.Z., Peng, J.Y. and Wang, Z.G. (2014) Prevalence, Clinicopathological Characteristics, Treatment, and Prognosis of Intestinal Metastasis of Primary Lung Cancer: A Comprehensive Review. *Surgical Oncology*, **23**, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.02.004>
- [4] Consonni, D., Pierobon, M., Gail, M.H., *et al.* (2015) Lung Cancer Prognosis before and after Recurrence in a Population-Based Setting. *Journal of the National Cancer Institute*, **107**, djv059. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv059>
- [5] Houston, K.A., Mitchell, K.A., King, J., *et al.* (2018) Histologic Lung Cancer Incidence Rates and Trends Vary by Race/Ethnicity and Residential County. *Journal of Thoracic Oncology*, **13**, 497-509. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.010>
- [6] Cufer, T., Ovcaricek, T. and O'Brien, M.E. (2013) Systemic Therapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Major-Developments of the Last 5-Years. *European Journal of Cancer*, **49**, 1216-1225. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.021>
- [7] Hung, T. and Chang, H.Y. (2010) Long Noncoding RNA in Genome Regulation: Prospects and Mechanisms. *RNA Biology*, **7**, 582-585. <https://doi.org/10.4161/rna.7.5.13216>
- [8] Gibb, E.A., Vucic, E.A., Enfield, K.S., *et al.* (2011) Human Cancer Long Non-Coding RNA Transcriptomes. *PLoS ONE*, **6**, e25915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025915>
- [9] Li, X., Wu, Z., Fu, X., *et al.* (2014) lncRNAs: Insights into Their Function and Mechanics in Underlying Disorders. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **762**, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.04.002>



- [10] Bhan, A. and Mandal, S.S. (2014) Long Noncoding RNAs: Emerging Stars in Gene Regulation, Epigenetics and Human Disease. *ChemMedChem*, **9**, 1932-1956. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300534>
- [11] Wu, R., Su, Y., Wu, H., *et al.* (2016) Characters, Functions and Clinical Perspectives of Long Non-Coding RNAs. *Molecular Genetics and Genomics*, **291**, 1013-1033. <https://doi.org/10.1007/s00438-016-1179-y>
- [12] Feng, J., Bi, C., Clark, B.S., *et al.* (2006) The Evf-2 Noncoding RNA Is Transcribed from the Dlx-5/6 Ultraconserved Region and Functions as a Dlx-2 Transcriptional Coactivator. *Genes & Development*, **20**, 1470-1484. <https://doi.org/10.1101/gad.1416106>
- [13] Beltran, M., Puig, I., Pena, C., *et al.* (2008) A Natural Antisense Transcript Regulates Zeb2/Sip1 Gene Expression during Snail1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Genes & Development*, **22**, 756-769. <https://doi.org/10.1101/gad.455708>
- [14] Iyer, M.K., Niknafs, Y.S., Malik, R., *et al.* (2015) The Landscape of Long Noncoding RNAs in the Human Transcriptome. *Nature Genetics*, **47**, 199-208. <https://doi.org/10.1038/ng.3192>
- [15] Jiang, B., Liu, J., Zhang, Y.H., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA LINC00961 Inhibits Cell Invasion and Metastasis in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 1311-1318. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.062>
- [16] Wu, Y., Lyu, H., Liu, H., *et al.* (2016) Downregulation of the Long Noncoding RNA GAS5-AS1 Contributes to Tumor Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31093.
- [17] Han, L., Zhang, E.B., Yin, D.D., *et al.* (2015) Low Expression of Long Noncoding RNA PANDAR Predicts a Poor Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer and Affects Cell Apoptosis by Regulating Bcl-2. *Cell Death & Disease*, **6**, e1665.
- [18] Han, L., Kong, R., Yin, D.D., *et al.* (2013) Low Expression of Long Noncoding RNA GAS6-AS1 Predicts a Poor Prognosis in Patients with NSCLC. *Medical Oncology*, **30**, 694. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0694-5>
- [19] Wang, Z., Jin, Y., Ren, H., *et al.* (2016) Downregulation of the Long Non-Coding RNA TUSC7 Promotes NSCLC Cell Proliferation and Correlates with Poor Prognosis. *American Journal of Translational Research*, **8**, 680-687.
- [20] Wan, L., Zhang, L., Fan, K., *et al.* (2016) Knockdown of Long Noncoding RNA PCAT6 Inhibits Proliferation and Invasion in Lung Cancer Cells. *Oncology Research*, **24**, 161-170. <https://doi.org/10.3727/096504016X14618564639178>
- [21] Li, S., Yang, J., Xia, Y., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA NEAT1 Promotes Proliferation and Invasion via Targeting miR-181a-5p in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Research*, **26**, 289-296. <https://doi.org/10.3727/096504017X15009404458675>
- [22] Pan, C., Yao, G., Liu, B., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA FAL1 Promotes Cell Proliferation, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition through the PTEN/AKT Signaling Axis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, **43**, 339-352. <https://doi.org/10.1159/000480414>
- [23] Lu, Q., Shan, S., Li, Y., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA SNHG1 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Up-Regulating MTDH via Sponging miR-145-5p. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, fj201701237RR.
- [24] Chen, Z., Li, J.L., Lin, S., *et al.* (2016) cAMP/CREB-Regulated LINC00473 Marks LKB1-Inactivated Lung Cancer and Mediates Tumor Growth. *The Journal of Clinical Investigation*, **126**, 2267-2279. <https://doi.org/10.1172/JCI85250>
- [25] Marcus, A.I. and Zhou, W. (2010) LKB1 Regulated Pathways in Lung Cancer Invasion and Metastasis. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, **5**, 1883-1886. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fbc28a>
- [26] Alessi, D.R., Sakamoto, K. and Bayascas, J.R. (2006) LKB1-Dependent Signaling Pathways. *Annual Review of Biochemistry*, **75**, 137-163.
- [27] Shackelford, D.B. and Shaw, R.J. (2009) The LKB1-AMPK Pathway: Metabolism and Growth Control in Tumour Suppression. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 563-575. <https://doi.org/10.1038/nrc2676>
- [28] Wang, G., Chen, H. and Liu, J. (2015) The Long Noncoding RNA LINC01207 Promotes Proliferation of Lung Adenocarcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **5**, 3162-3173.
- [29] Yang, Q., Zhang, S., Liu, H., *et al.* (2014) Oncogenic Role of Long Noncoding RNA AF118081 in Anti-Benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-transformed 16HBE Cells. *Toxicology Letters*, **229**, 430-439. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.07.004>
- [30] Zhang, Y., He, R.Q., Dang, Y.W., *et al.* (2016) Comprehensive Analysis of the Long Noncoding RNA HOXA11-AS Gene Interaction Regulatory Network in NSCLC Cells. *Cancer Cell International*, **16**, 89.
- [31] Zhao, W., An, Y., Liang, Y., *et al.* (2014) Role of HOTAIR Long Noncoding RNA in Metastatic Progression of Lung Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **18**, 1930-1936.

- [32] Sung, W.J., Park, K.S., Kwak, S.G., *et al.* (2015) Epithelial-Mesenchymal Transition in Patients of Pulmonary Adenocarcinoma: Correlation with Cancer Stem Cell Markers and Prognosis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 8997-9009.
- [33] Tsoukalas, N., Aravantinou-Fatorou, E., Tolia, M., *et al.* (2017) Epithelial-Mesenchymal Transition in Non Small-Cell Lung Cancer. *Anticancer Research*, **37**, 1773-1778. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11510>
- [34] Sowa, T., Menju, T., Sonobe, M., *et al.* (2015) Association between Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Stemness and Their Effect on the Prognosis of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Medicine*, **4**, 1853-1862. <https://doi.org/10.1002/cam4.556>
- [35] Li, K., Sun, D., Gou, Q., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA linc00460 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Cell Migration in Lung Cancer Cells. *Cancer Letters*, **420**, 80-90.
- [36] Yao, D., Jiang, Y., Gao, S., *et al.* (2016) Deconvoluting the Complexity of microRNAs in Autophagy to Improve Potential Cancer Therapy. *Cell Proliferation*, **49**, 541-553. <https://doi.org/10.1111/cpr.12277>
- [37] Capizzi, M., Strappazon, F., Cianfanelli, V., *et al.* (2017) MIR7-3HG, a MYC-Dependent Modulator of Cell Proliferation, Inhibits Autophagy by a Regulatory Loop Involving AMBRA1. *Autophagy*, **13**, 554-566. <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1269989>
- [38] Rebecca, V.W. and Amaravadi, R.K. (2016) Emerging Strategies to Effectively Target Autophagy in Cancer. *Oncogene*, **35**, 1-11. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.99>
- [39] Deng, X., Feng, N., Zheng, M., *et al.* (2017) PM2.5 Exposure-Induced Autophagy Is Mediated by lncRNA loc146880 Which Also Promotes the Migration and Invasion of Lung Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1861**, 112-125. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.11.009>
- [40] Yang, L., Wang, H., Shen, Q., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNAs Involved in Autophagy Regulation. *Cell Death & Disease*, **8**, e3073. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.464>
- [41] Ji, P., Diederichs, S., Wang, W., *et al.* (2003) MALAT-1, a Novel Noncoding RNA, and Thymosin beta4 Predict Metastasis and Survival in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncogene*, **22**, 8031-8041. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206928>
- [42] Guo, F., Guo, L., Li, Y., *et al.* (2015) MALAT1 Is an Oncogenic Long Non-Coding RNA Associated with Tumor Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer Regulated by DNA Methylation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 15903-15910.
- [43] Ma, J., Wu, K., Liu, K., *et al.* (2018) Effects of MALAT1 on Proliferation and Apoptosis of Human Non-Small Cell Lung Cancer A549 Cells *in Vitro* and Tumor Xenograft Growth *in Vivo* by Modulating Autophagy. *Cancer Biomarkers: Section a of Disease Markers*.
- [44] Gubin, M.M., Artyomov, M.N., Mardis, E.R., *et al.* (2015) Tumor Neoantigens: Building a Framework for Personalized Cancer Immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3413-3421. <https://doi.org/10.1172/JCI80008>
- [45] Yarchoan, M., Johnson, B.A. 3rd, Lutz, E.R., *et al.* (2017) Targeting Neoantigens to Augment Antitumour Immunity. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 209-222. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.154>
- [46] Simpson, A.J., Caballero, O.L., Jungbluth, A., *et al.* (2005) Cancer/Testis Antigens, Gametogenesis and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 615-625. <https://doi.org/10.1038/nrc1669>
- [47] Pan, Z., Liu, L., Nie, W., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA AGER-1 Functionally Upregulates the Innate Immunity Gene AGER and Approximates Its Anti-Tumor Effect in Lung Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **57**, 305-318. <https://doi.org/10.1002/mc.22756>
- [48] Hu, G., Tang, Q., Sharma, S., *et al.* (2013) Expression and Regulation of Intergenic Long Noncoding RNAs during T Cell Development and Differentiation. *Nature Immunology*, **14**, 1190-1198. <https://doi.org/10.1038/ni.2712>
- [49] Heward, J.A. and Lindsay, M.A. (2014) Long Non-Coding RNAs in the Regulation of the Immune Response. *Trends in Immunology*, **35**, 408-419. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.005>

**知网检索的两种方式：**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)