

长链非编码 RNA 在肝脏疾病中的研究进展

林培艺, 翁明哲, 汤朝晖*

上海交通大学医学院附属新华医院普通外科, 上海 200092

[摘要] 长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,无蛋白质编码功能,以 RNA 形式在表观遗传学、转录及转录后等多种水平调控基因表达,在病理生理过程中起着重要的调节作用。近期研究证据显示,原发性肝癌等肝脏疾病中有多种 lncRNA 表达水平发生了变化,并在肝癌发生、发展及预后中起着重要的调控作用,本文主要就 lncRNA 在原发性肝癌等肝脏疾病中的机制研究作一综述。

[关键词] 长链非编码 RNA; 肝细胞癌; 乙型肝炎; 肝再生

[中图分类号] R 575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0322-06

Long noncoding RNAs in liver diseases: recent progress

LIN Pei-yi, WENG Ming-zhe, TANG Zhao-hui*

Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Long noncoding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts longer than 200 nt with no protein coding capacity. LncRNAs regulate gene expression at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels, and they are deeply involved in biological and pathological changes. Recent evidences have shown changed expression of lncRNAs in viral hepatitis and hepatocellular carcinoma, and that they play important roles in the development, progression and prognosis of hepatic cancer. This review focuses on the mechanism of lncRNAs in hepatocellular carcinoma and other liver diseases.

[Key words] long noncoding RNAs; hepatocellular carcinoma; hepatitis B; liver regeneration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3):322-327]

近年来,人们在对小鼠全长 cDNA 文库大规模测序中发现一类新的转录物——长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA),引起了专家学者的极大关注^[1]。lncRNA 长度大于 200 个核苷酸,无蛋白质编码功能,在真核细胞基因组中被普遍转录。越来越多的研究发现,相比微小 RNA (microRNA, miRNA),在细胞内转录比例更高的 lncRNA 同样具有极其复杂而重要的生物学功能,可在多个水平调控基因的表达,在胚胎发育、细胞分化、疾病及肿瘤的发生过程中都起着重要作用^[2-4]。目前大多数 lncRNA 已被分类,但是其功能研究仍有待深入。本文在简要介绍 lncRNA 基本概念的基础上,结合当前研究成果,就 lncRNA 在原发性肝癌等肝脏疾病中的机制研究作一综述。

1 lncRNA 的产生及其作用机制

lncRNA 在真核细胞基因组中普遍表达,多由

RNA 聚合酶 II 转录,占非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA)的 80%左右,具有 5'帽和多聚腺苷酸尾。根据 lncRNA 在基因组中与蛋白质编码基因的相对位置,可分为 5 类:正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、基因内 lncRNA 和基因间 lncRNA^[4]。根据 lncRNA 的功能,还可将其分为信号分子(signal molecule)、诱饵分子(decoy molecule)、引导分子(guide molecule)和骨架分子(scaffold molecule)等 4 类^[5]。

目前对于 lncRNA 的来源尚不十分清楚, Ponting 等^[4]认为其可能来源于以下途径:(1)在早期进化时由蛋白质编码基因的开放阅读框发生突变、基因结构中断而成;(2)由染色质重排,导致两个原本距离较远的非转录片段串联到一起而成;(3)非编码基因通过反移位产生;(4)由局部的串联复制子产生邻近的非编码 RNA;(5)基因中插入一个转座成分而产生有功能的非编码 RNA。

[收稿日期] 2013-01-13 **[接受日期]** 2013-02-20

[作者简介] 林培艺,硕士生. E-mail: tzh1236@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-25078999-7905, E-mail: tangzhaohui@yahoo.com

最近研究发现, lncRNA 具有广泛的生物学功能, 包括染色体剂量补偿效应、基因组印记、染色质修饰与重塑、X 染色体沉默、转录激活、转录干扰、转录后调控、细胞内物质转运、调节原癌基因活化、干细胞重新编程等重要生命活动过程^[6]。

真核细胞 lncRNA 可通过以下途径调控基因表达: (1) 作为转录调控因子或共调控因子上调或下调基因的表达; (2) 通过调控 DNA 甲基化或组蛋白修饰、染色质重构使基因沉默或激活^[7]; (3) 通过与蛋白编码基因的转录本形成互补双链, 进一步在 Dicer 酶作用下产生内源性的 siRNA, 调控基因的表达水平; (4) 作为 miRNA、Piwi 相互作用 RNA (Piwi interacting RNA, piRNA) 等非编码 RNA 的前体, 间接调控基因的表达; (5) 通过结合到特定蛋白质上, lncRNA 转录本能够调节相应蛋白的活性和改变该蛋白的胞质定位^[8]等。研究认为, lncRNA 基因表达的调控主要包括表观遗传水平、转录水平及转录后水平等 3 个层面:

在胚胎发育阶段, lncRNA 通过表观修饰参与基因组印记、X 染色体沉默以及染色体剂量补偿效应等重要生命活动, 对于胚胎的正常发育和组织细胞分化至关重要。LncRNA 调控表观遗传的机制包括组蛋白修饰、DNA 甲基化和染色质重构等^[9]。

在转录水平上, lncRNA 在自身转录时可干扰邻近基因的表达, 这有赖于 lncRNA 基因与下游蛋白质编码基因间的相对位置或序列特征。上游 lncRNA 转录时, 可穿过下游靶基因启动子区, 干扰转录因子与启动子结合, 从而抑制靶基因的转录。LncRNA 还可以通过许多机制调节 RNA 聚合酶 II 的活性, 包括通过干扰起始复合物的形成, 影响启动子的选择等。此外某些 lncRNA 可作为转录因子的共激活因子调控基因转录、募集转录调控因子至靶基因启动子, 调控靶基因转录以及 lncRNA 与 DNA 通过碱基互补形成三螺旋复合物, 影响靶基因转录^[10]。

在转录后水平调控上, lncRNA 可被剪切成非编码小 RNA 发挥调控作用。研究发现, 非编码小 RNA 如 miRNA 和 piRNA 等可由成熟 lncRNA 经 Dicer 酶或 Drosha 酶剪切加工而成^[11]。此外, 假基因转录生成的反义 lncRNA 以及天然反义链转录物 (natural antisense transcript, NAT) 可杂交相应的 mRNA, 形成双链 RNA, 通过 Dicer 酶降解产生内源性 siRNA, 促进特定 mRNA 降解^[12]。LncRNA 还

可通过碱基配对与互补 mRNA 形成双链 RNA, 掩蔽 mRNA 分子作用位点, 阻止 mRNA 被其他非编码小 RNA 降解, 增加了其稳定性^[13]。

2 LncRNA 在原发性肝癌发生发展中的作用

异常的 lncRNA 可能在肿瘤发生中起着重要的作用, lncRNA 差异表达于正常组织与其相应不典型增生的组织及肿瘤中, 而且特异性 lncRNA 可作为肿瘤的预测因子。越来越多的证据显示, 原发性肝癌中多种 lncRNA 表达水平发生了变化, 并具有重要作用。

H19 是第一个被发现的非编码 RNA 基因, 基因编码 2.3 kb 的 lncRNA。*H19* 位点缺失导致 *H19* 在多种癌症中高表达, 如肝癌、转移性肝癌、食管癌、结肠癌和膀胱癌等^[14]。*H19* 基因编码的 lncRNA 高表达于人胚胎阶段, 出生后在大多数器官组织中表达迅速下降, 在肝癌组织中 *H19* 的转录再次被激活。研究表明, 肝脏中的 *H19* lncRNA 与其下游结合区作用靶点血管生成素和成纤维细胞生长因子相互作用, 可改变相关基因的表达而诱发肿瘤^[15]。*H19* 同时具有癌基因和抑癌基因的功能。肝癌中 *H19* 表达水平高于甲胎蛋白, 相当于癌基因的作用^[16], 与甲胎蛋白联合检测可提高早期肝癌的确诊率。此外, 在肝癌模型中发现, 缺少 *H19* 可促进肝癌的发生和肿瘤的生长, 显示 *H19* 在肝癌中又有抑癌基因的作用^[17]。最新的研究显示, p53、HIF1- α 和 *H19* 之间存在相关性, 在体外, HIF1- α 的过表达和同时抑制 p53 基因的表达可协同提高肿瘤细胞 *H19* RNA 水平; 而在体内由 p53 突变型细胞或无 p53 的肿瘤细胞制备的移植瘤中, *H19* RNA 的水平显著提高^[18]。因此 *H19* 是作为癌基因还是抑癌基因的差异主要是由于 lncRNA 双功能的自然特性或可能依不同的背景而定, *H19* 准确的功能和生物学作用仍有待进一步确定。

HOX 基因的反义基因间 RNA (*HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR*) 是一个长度为 2.2 kb 的基因, 定位在哺乳动物 12q13.13 上 *HOXC* 位点, 不编码任何蛋白质。这个非编码 RNA 在肝癌患者高表达, 而且可以预测肝移植后肝癌的复发^[19]。有研究表明, *HOTAIR* 与哺乳动物多梳蛋白抑制性复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 密切相关, 多梳蛋白群介导发育过程中控制分化的几千个基因的转录抑制, 而且在干细胞的多能性及人类癌

症中具有一定的作用^[20]。*HOTAIR*至少作用于两个不同的组蛋白修饰复合物。RNA的5'端区连接PRC2复合物负责H3K27的甲基化,而3'区连接组蛋白赖氨酸去甲基化酶(LSD1)介导H3K4me2的去甲基化,并作为转录沉默因子的辅抑制物,沉默HOXD位点的转录^[19]。最近Chu等^[21]通过RNA纯化染色体分离结合测序技术显示,*HOTAIR*与更广泛的PRC2和H3K27区域连接,表明*HOTAIR*同染色体相互作用与PRC2的重定位和基因沉默相关。

母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)是第一个被发现有肿瘤抑制功能的lncRNA,其表达于多种正常组织中。*MEG3*具有10个外显子组成的单拷贝印记基因,由于不同的剪接方式,到目前为止共发现12个*MEG3*表型,均显示3个明显的二级结构域^[22]。功能上,*MEG3*能与cAMP、p53等相互作用。*MEG3*介导的p53功能活化依赖于*MEG3*的二级结构。反过来,*MEG3*本身的表达受表观遗传学的控制,在多种癌症类型中*MEG3*存在异常CpG甲基化。有报道显示,与正常肝细胞比,*MEG3*在肝癌细胞中下调210倍,增加*MEG3* RNA可降低肝癌细胞的生长,诱导细胞的凋亡,miR-29调控*MEG3*表达并增加*MEG3*的表达水平^[23]。目前,*MEG3*在肝癌发生、发展中的作用还在研究中。

转移相关肺腺癌转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*)基因长度大于7 kb。有学者通过定量RT-PCR方法对9例肝癌细胞株和112例肝癌病例(其中60例已获得肝移植)进行*MALAT1*基因表达分析,发现无论在癌细胞株还是临床病例中,*MALAT1*表达均上调,而且*MALAT1*高表达病例肝移植后更易复发;经多因素分析,*MALAT1*可作为预测肝癌复发的独立预后因子^[24]。同时,在HepG2细胞株中抑制*MALAT1*表达能有效地降低肝癌细胞活力、流动性和侵袭力,并增加肝癌细胞对凋亡刺激的敏感性^[24]。*MALAT1* lncRNA可通过调节丝氨酸/精氨酸(serine/arginine, SR)剪接因子的磷酸化使mRNA前体发生不同形式的选择性剪接,进而影响相应基因的表达及功能。尽管现有研究初步提示,阻断*MALAT1* lncRNA表达可作为潜在的肝癌治疗策略,但对于其在肝癌的作用机制尚不明确。

Panzitt等^[25]在肝细胞癌基因表达的微阵列研

究中发现,与局灶性结节和肝硬化组织相比,肝癌组织中*HULC*(highly upregulated in liver cancer)是上调表达最高的转录本,它是首个被发现在肝细胞癌组织中过表达的lncRNA,由染色体6p24.3转录得到,全长500 nt。除肝癌外,*HULC*也在结直肠癌肝转移及肝细胞癌细胞系中高表达^[26]。Wang等^[27]阐述了*HULC*在肝癌细胞中上调的机制及*HULC*可能的作用机制,发现位于核心启动子区的cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)结合位点及PKA途径在*HULC*上调中具有重要作用。*HULC*能下调包括miR-372在内的一系列miRNA的活动。miR-372的抑制导致对其靶基因环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶PRKACB翻译的阻遏减少,而PRKACB的翻译产物激酶以CREB为作用靶点。CREB被激活后,通过在*HULC*启动子区保持染色质结构开放,使*HULC*转录增加。过表达的miR-372能减少CREB与启动子结合,导致组蛋白编码发生变化,如脱乙酰或甲基化。

孙树汉教授课题组^[28]运用lncRNA芯片对病毒性肝炎的肝癌组织和癌旁组织中的lncRNA表达谱进行了比较,发现了在癌组织中特异高表达的lncRNA(lncRNA-*HEIH*)。通过基因共表达网络图及临床数据进行关联分析发现lncRNA-*HEIH*的表达水平可以作为患者生存时间的预测标志,并且与癌症的复发有较高的相关性。lncRNA-*HEIH*的功能研究提示它在细胞周期调控中起重要作用, RNA免疫共沉淀和CHIP等实验提示它可能通过与EZH2结合来招募PRC2,进而抑制下游靶基因的表达从而发挥其调控功能。这些结果表明lncRNA-*HEIH*有可能在肝癌发生过程中起着重要的调控“枢纽”作用。另有研究发现lncRNA *MVIH*(lncRNA associated with microvascular invasion in HCC)在肝癌组织中过表达,通过215例肝癌患者临床资料研究提示高表达的lncRNA与微血管侵犯、肝内转移和预后差等密切相关,动物实验提示*MVIH*能够促进肿瘤血管生成,抑制磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)分泌^[29]。

3 LncRNA与病毒性肝癌及肝再生的关系

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,大多数肝癌患者都合并有慢性乙型肝炎,乙型肝炎病毒(hepatitis B vi-

rus, HBV)分布区域与肝癌的高发区基本一致。慢性乙型肝炎是肝癌发生、发展最重要的病因之一,肝炎、肝炎后肝硬化、肝癌被称为肝癌发展的三部曲。HBV 相关肝癌的发生、发展研究表明,HBV 通过直接或者间接途径对宿主肝细胞的信号转导及细胞周期等方面具有调控功能,lncRNA 在肝癌发展过程的调控网络中也起着重要的作用。

通过对乙肝病毒自身表达的 HBx 蛋白和肝脏组织中的 lncRNA 关联的研究,Huang 等^[30]首次发现了能够抑制肝癌转移的新 lncRNA-*Dreh*,在 HBx 转基因小鼠中 lncRNA-*Dreh* 表达显著下调。对 lncRNA-*Dreh* 深入的功能分析发现其能抑制肝癌细胞的增殖和迁移,lncRNA-*Dreh* 能结合中间丝蛋白并抑制其表达,通过改变细胞骨架结构和形态阻止肝癌细胞的转移。临床资料提示,lncRNA 高表达的肝癌患者复发率低,生存期相对延长。

肝癌的发生是一个多因素协同作用的过程,这个过程中包括病毒感染、致癌物等对肝脏反复持续损伤所导致的肝脏异常再生,在肝再生过程中,因为癌基因激活、抑癌基因的失活,使肝再生的异常启动、激活,凋亡和增殖调节失控,最后导致肝癌的发生。在慢性乙型肝炎活动期,肝细胞再生需要动员、激活肝干细胞(hepatic stem cells, HSCs)并增殖,进一步分化为肝细胞和胆管细胞,从而达到再生肝组织结构和功能的目的。在实验性肝癌中,肝组织出现 HSCs 增殖,转化后的 HSCs 可以形成未分化肝细胞癌、胆管细胞癌和混合性肝癌^[31]。如前所述,

lncRNA 能参与维持干细胞的多能性,能介入癌基因、抑癌基因调控通路,因此开展研究 lncRNA 调控 HSCs 激活和肝癌发生机制,能够为 HCC 的诊断和预后判断筛选标记物,并为肝癌治疗提供新的策略和分子靶点。

4 LncRNA 与其他肝脏疾病的关系

在其他肝脏疾病的研究中,也发现 lncRNA 有着重要的调控作用,Oliva 等^[32]在对酒精性肝病及慢性非酒精性肝病的研究中,通过小鼠动物模型,利用 Diethyl 1,4-dihydro-2,4,6,-trimethyl-3,5-pyridin-edicarboxylate (DDC) 诱导 Mallory-Denk bodies (MDBs)小体形成,基因芯片结果显示,*H19*、*AIR* 表达上调,而 *MEG3* 表达下调。在 MDBs 小体形成的肝细胞组织中,肿瘤特异性标志类泛素蛋白 FAT10 (HLA-F adjacent transcript 10)表达上调,FAT10 表达阳性组织可以观察到癌前结节甚至肿瘤形成;而喂养 S-腺苷甲硫胺酸 (S-adenosylmethionine, SAMe)能够阻止 lncRNA 的改变,这些研究结果为肝癌的发生机制研究及酒精性肝病的治疗提供了新的方向,有待于进一步研究。

5 小 结

目前关于 lncRNA 的研究尚处于初步阶段,已发现的在肝炎、肝癌等疾病发生、发展过程中具有特征变化的 lncRNA 如表 1 所示,它们在肝脏疾病中所扮演的角色和所起的特异性功能尚未明了。

表 1 与肝脏疾病相关的 lncRNAs

Tab 1 LncRNAs associated with liver diseases

LncRNA	Genome size	Assignment of gene	Related disease	Biological function	Reference
<i>H19</i>	2.3 kb	11p15.5	HCC, hepatitis B	Loss of imprinting	[16-18,32]
<i>HOTAIR</i>	2 158 nt	12q13.13	HCC	Histone modification complex skeleton molecules	[19-21]
<i>MEG3</i>	1.6 kb	14q32.2	HCC, ALD, NAFLD	Aberrant methylation of gene promoter regions	[22-23]
<i>MALAT1</i>	8 000 nt	11q13.1	HCC	Regulation of serine/arginine splicing factors phosphorylation	[24]
<i>HULC</i>	500 nt	6p24.3	HCC	"MicroRNA" chemisorption	[25-27]
<i>HEIH</i>			HCC	Cell cycle regulation	[28]
<i>MVIH</i>			HCC	Anti-angiogenesis	[29]
<i>Dreh</i>			HCC, hepatitis B	Regulation of gene expression	[30]
<i>AIR</i>	500 bp	21q22.3	HCC, ALD, NAFLD	Regulation of gene expression	[32]

HCC: Hepatocellular carcinoma; ALD: Alcoholic liver disease; NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease

LncRNA 受到基因组印记的调控,并与之存在复杂的网络调控关系,同时 lncRNA 通过表观遗传机制介导了数量众多的编码基因调控,也通过转录、转录后调控等方面调控众多的病理生理过程。LncRNA 功能复杂多样,既存在促进肝脏疾病发生发展的促进因子,也存在控制疾病发展的抑制因子,相信随着 lncRNA 与肝脏疾病发生、发展关系的阐明,lncRNA 将可能作为肝脏疾病的分子标记物或治疗靶点,为肝脏疾病的诊断和治疗提供新的契机。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, Adachi J, Bono H, Kondo S, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs[J]. *Nature*, 2002, 420: 563-573.
- [2] Lee J T. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs [J]. *Science*, 2012, 338: 1435-1439.
- [3] Guttman M, Rinn J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. *Nature*, 2012, 482: 339-346.
- [4] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136: 629-641.
- [5] Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-914.
- [6] Clark M B, Mattick J S. Long noncoding RNAs in cell biology[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22: 366-376.
- [7] Chen L L, Carmichael G G. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22: 357-364.
- [8] Fejes-Toth K, Sotirova V, Sachidanandam R, Assaf G, Hannon G J, Kapranov P, et al. Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs[J]. *Nature*, 2009, 457: 1028-1032.
- [9] Knowling S, Morris K V. Non-coding RNA and anti-sense RNA. Nature's trash or treasure? [J]. *Biochimie*, 2011, 93: 1922-1927.
- [10] Pan Y F, Feng L, Zhang X Q, Song L J, Liang H X, Li Z Q, et al. Role of long non-coding RNAs in gene regulation and oncogenesis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 2378-2383.
- [11] Röther S, Meister G. Small RNAs derived from longer non-coding RNAs[J]. *Biochimie*, 2011, 93: 1905-1915.
- [12] Gong C, Maquat L E. "Alu" strious long ncRNAs and their roles in shortening mRNA half-lives[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10: 1882-1883.
- [13] Wu X, Brewer G. The regulation of mRNA stability in mammalian cells; 2. 0[J]. *Gene*, 2012, 500: 10-21.
- [14] Sidhu S, Gicquel C, Bambach C P, Campbell P, Magarey C, Robinson B G, et al. Clinical and molecular aspects of adrenocortical tumorigenesis [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73: 727-738.
- [15] Court F, Baniol M, Hagege H, Petit J S, Lelay-Taha M N, Carbonell F, et al. Long-range chromatin interactions at the mouse *Igf2/H19* locus reveal a novel paternally expressed long non-coding RNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: 5893-5906.
- [16] Matouk I J, Degroot N, Mezan S, Ayesh S, Abu-lai R, Hochberg A, et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth[J]. *PLoS One*, 2007, 2: e845.
- [17] Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoche M, Gabory A, Vermucci M, Riccio A, et al. The H19 locus acts *in vivo* as a tumor suppressor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 12417-12422.
- [18] Matouk I J, Mezan S, Mizrahi A, Ohana P, Abu-lai R, Felig Y, et al. The oncofetal H19 RNA connection: hypoxia, p53 and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803: 443-451.
- [19] Yang Z, Zhou L, Wu L M, Lai M C, Xie H Y, Zhang F, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 1243-1250.
- [20] Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 6320-6326.
- [21] Chu C, Qu K, Zhong F L, Artandi S E, Chang H Y. Genomic maps of lincRNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions [J]. *Mol Cell*, 2011, 44: 667-678.
- [22] Zhang X, Rice K, Wang Y, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, et al. Maternally expressed gene 3 (MEG3) non-coding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions[J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 939-947.
- [23] Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, et al. MicroRNA-29 can regulate expres-

- sion of the long non-coding RNA gene *MEG3* in hepatocellular cancer[J]. *Oncogene*,2011,30:4750-4756.
- [24] Lai M C, Yang Z, Zhou L, Zhou Q Q, Xie H Y, Zhang F, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*,2012,29:1810-1816.
- [25] Panzitt K, Tschernatsch M M, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier H M, et al. Characterization of *HULC*, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA[J]. *Gastroenterology*,2007,132:330-342.
- [26] Matouk I J, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2009,21:688-692.
- [27] Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, *HULC* expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer [J]. *Nucleic Acids Res*,2010,38:5366-5383.
- [28] Yang F, Zhang L, Huo X S, Yuan J H, Xu D, Yuan S X, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans[J]. *Hepatology*,2011,54:1679-1689.
- [29] Yuan S X, Yang F, Yang Y, Tao Q F, Zhang J, Huang G, 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*,2012,56:2231-2241.
- [30] Huang J F, Guo Y J, Zhao C X, Yuan S X, Wang Y, Tang G N, et al. HBx-related lncRNA *Dreh* inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin[J]. *Hepatology*,2012,Dec 12. [Epub ahead of print]
- [31] Germain L, Noël M, Gourdeau H, Marceau N. Promotion of growth and differentiation of rat ductular oval cells in primary culture[J]. *Cancer Res*,1988,48:368-378.
- [32] Oliva J, Bardag-Gorce F, French B A, Li J, French S W. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC[J]. *Exp Mol Pathol*,2009,87:12-19.

[本文编辑] 孙岩

· 读者 · 作者 · 编者 ·

数值的修约规则

对某一表示测量结果的数值,根据保留位数的要求,将多余的数字进行取舍,按照一定的规则,选取一个近似数来代替原来的数,这一过程称为数值修约。数值修约时应注意遵循以下规则:

- (1)拟舍弃数字的最左一位数字小于5时,则舍去,即保留的各位数字不变。如将12.1498修约到一位小数,则得12.1。
- (2)拟舍弃数字的最左一位数字大于5;或者是5,而其后跟有并非全部为0的数字时,则进一,即保留的末位数字加1。如将1268修约到“百”数位,得 13×10^2 或1300;将1.05001修约到一位小数,得1.1。
- (3)拟舍弃数字的最左一位数字为5,而右面无数字或皆为0时,若所保留的末位数字为奇数(1,3,5,7,9)则进一,为偶数(2,4,6,8,0)则舍弃。如将1.050修约到一位小数,得1.0;而将1.15修约到一位小数,则得1.2。
- (4)负数修约时,先将它的绝对值按上述3条规定进行修约,然后在修约值前面加上负号。
- (5)拟修约数字应在确定修约位数后一次修约获得结果,而不得连续修约。