

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01115

长链非编码 RNA 与肺癌

陈杰[△], 朱成杰[△], 商艳*, 白冲, 李强

第二军医大学长海医院呼吸内科, 上海 200433

[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,其数量众多,但缺少蛋白质编码功能。研究发现,lncRNA 能在表观遗传学、转录及转录后等多种水平调控基因的表达,在各类生物过程中起着重要的调节作用,并与多种疾病相关,已经成为现代遗传学的研究热点。近期研究证据显示,肺癌中有多种 lncRNA 的表达水平发生了变化,并在肺癌的发生、发展及预后中起着重要的调控作用。本文就 lncRNA 的定义、功能机制及与肺癌的相关性研究作一综述。

[关键词] 长链非编码 RNA; 肺肿瘤; 基因表达调控

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2014)10-1115-06

Long noncoding RNAs and lung cancer

CHEN Jie[△], ZHU Cheng-jie[△], SHANG Yan*, BAI Chong, LI Qiang

Department of Respiratory Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Long noncoding RNAs (lncRNAs), containing more than 200 nucleotides, are RNA transcripts without protein-coding capacity. It has been reported that lncRNAs regulate gene expression at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels, and are deeply involved in various biological processes. Many diseases are found related to lncRNAs and they have become a focus of studies. According to recent evidences, a number of lncRNAs are changed in lung cancer, and they play a significant part in the development, progression and prognosis of lung cancer. This review focuses on the definition and functional mechanism of lncRNAs and their relation with lung cancer.

[Key words] long noncoding RNAs; lung neoplasms; gene expression regulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(10):1115-1120]

近 30 多年来,肺癌发病率和病死率持续增长,已经成为全世界范围内发病率和病死率最高的癌症之一。由于肺癌早期诊断困难以及缺乏有效的治疗方案,其 5 年生存率仅为 15% 左右^[1],严重危害人类的健康,因此,寻找用于早期发现和预后判断的生物学标记物以及有效的治疗方案十分必要。近年来的研究发现,长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)与微小 RNA(microRNA, miRNA)一样,也具有重要的生物学功能,与人类基因调节、细胞生长分化以及肿瘤疾病的发生发展有着密切的联系^[2]。LncRNA 的异常表达与肺癌的发病机制、治

疗及预后等关系密切。本文结合 lncRNA 的概念和功能机制,对 lncRNA 在肺癌发生发展中的作用及其应用等作一综述。

1 LncRNA 的概念

人类基因组是由复杂的 DNA 序列构成的,其中仅 2% 的序列可编码蛋白质,并可通过蛋白质的相互作用来表达生物遗传学信息。在近几年的研究中发现,接近 98% 的 DNA 序列并不编码蛋白质,但至少 90% 的基因能被大量地转录出来,其主要产物为非编码 RNA(noncoding RNA, ncRNA)^[1]。非编码

[收稿日期] 2014-02-13 **[接受日期]** 2014-05-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81000006),第二军医大学创新基金重点项目(ZD2013011),上海市浦江人才计划(14PJ1411000). Supported by National Natural Science Foundation of China(81000006), Innovation Foundation of Second Military Medical University(ZD2013011) and Shanghai Pujiang Talent Program(14PJ1411000).

[作者简介] 陈杰,第二军医大学临床医学专业五年制 2010 级学员. E-mail: cjie1314@163.com; 朱成杰,第二军医大学临床医学专业五年制 2010 级学员. E-mail: 18801765423@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel:021-31161319, E-mail: shangyan751200@163.com

RNA 包括小非编码 RNA (small ncRNA, sncRNA) 和 lncRNA。根据 lncRNA 的位置与特性,其可被分为 5 个亚类:(1) 正义 lncRNA (sense lncRNA); (2) 反义 lncRNA (antisense lncRNA); (3) 双向 lncRNA (bidirectional lncRNA); (4) 基因内 lncRNA (intronic lncRNA); (5) 基因间 lncRNA (intergenic lncRNA)^[2]。目前研究发现,lncRNA 在人类基因组中大约有 15 000 个,大多由 RNA 多聚酶 II 参与转录,其表达形式往往具有组织特异性^[2]。同时,越来越多的研究表明,lncRNA 可通过表观遗传水平、转录水平和转录后水平等层面调控基因的表达,并与多种疾病的发生发展有关,现已成为一大研究热点。

2 LncRNA 的功能研究及调控机制

近年来研究发现,lncRNA 具有多种重要的生物学功能。首先,lncRNA 参与了众多正常的生理过程,如应激反应、细胞周期和凋亡等,以调节细胞、组织、器官以及系统等各个层次功能的稳定性与完整性^[3-6]。其次,随着肿瘤转录组分析技术的进步及 lncRNA 功能研究证据的累积,已证实许多差异性表达的 lncRNA 具有发育和组织特异性表达模式,其表达及功能异常往往导致多种疾病的发生,且主要体现在肺癌、乳腺癌和肝癌等肿瘤疾病上^[7-8]。LncRNA 异常表达后可作为抑癌基因或者是致癌基因,在肿瘤的发生机制中发挥重要作用,为相关疾病的治疗提供新的靶点^[9-10]。

LncRNA 可在多个水平上调控基因的表达,参与肿瘤的生长、转移和侵袭。lncRNA 至少存在以下 9 种作用方式:(1) 抑制 RNA 聚合酶以负性调节编码基因的表达;(2) 介导染色体重构以正性调节编码基因的表达;(3) 反义 lncRNA 与特异的正义 RNA (即编码蛋白基因的转录本) 形成双链,进而干扰 mRNA 的剪切,产生选择性剪接;(4) 反义 lncRNA 与特异的正义 RNA 形成双链,在 Dicer 酶作用下产生内源性小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA), 调节基因的表达水平;(5) 结合 lncRNA 特异性蛋白以调节蛋白活性;(6) 结合特定蛋白来改变蛋白的胞质定位;(7) 作为结构组分与蛋白质形成细胞结构或核酸蛋白质复合物;(8) 作为小分子 RNA 的前体分子,例如 miRNA、内源性 siRNA 等。(9) 作为

“miRNA 吸附剂”来影响竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调节网络^[11]。显然,蛋白质编码基因与其邻近 lncRNA 的表达之间存在相互调节关系,并在转录水平、转录后水平及表观遗传学等 3 个层面实现基因表达的调控。因此,如能充分揭示 lncRNA 与蛋白质表达之间的调控机制,将有可能为治疗肿瘤等疾病提供新思路。另外,近年来的研究认为,lncRNA 在肿瘤相关性的调控过程中主要有以下 6 个方面的作用:(1) 维持细胞的增殖与生长;(2) 逃避生长抑制因子;(3) 保证复制的持续进行;(4) 活化转移和侵袭过程;(5) 诱导血管的生成;(6) 抑制细胞凋亡^[7,11]。

3 LncRNA 与肺癌

大量研究表明,多种 lncRNA 的表达水平在肺癌的发生发展中存在变化,并可能作为潜在的靶点影响肺癌的预后和进展,有利于生存期的判断以及肺癌亚型的鉴别。与肺癌相关的 lncRNA 见表 1。

3.1 转移相关性肺腺癌转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

MALAT1 又称核富集常染色体转录产物 2 (nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2),最初是由 Ji 等^[12]在初期非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞中筛选得到的。Weber 等^[13]研究发现,MALAT1 的表达水平在肺癌组织和正常组织之间具有显著的差异,其对非小细胞肺癌的诊断特异性为 96%,但是敏感性仅为 56%。另外,MALAT1 的表达水平与肿瘤分期、年龄、性别以及吸烟史等均无显著差异。因此,MALAT1 不能单独作为非小细胞肺癌诊断灵敏的生物标记物,只能用于辅助的诊断指标。然而,穆艳艳等^[14]发现,58% (44/76) 肺癌患者的癌组织中 MALAT1 表达水平显著低于其对应的正常肺组织 ($t = -7.648, P < 0.001$); 肺癌组织中 MALAT1 的表达水平与吸烟史、细胞分化程度、组织学类型以及术后转移有关 ($P < 0.05$); MALAT1 表达量降低 $< 50\%$ 组的患者生存期明显长于 MALAT1 表达量降低 $\geq 50\%$ 组; Cox 多因素回归分析显示细胞分化程度、转移、病理类型和 MALAT1 表达水平是影响患者预后的独立因素; 因此,作者认为 MALAT1 可以帮助肺癌的诊断,也可作为判断预后效果的分子标记物。Schmidt 等^[15]利用原发性非小细胞肺癌组织

表 1 与肺癌相关的 lncRNA

Tab 1 The lncRNAs related with lung cancer

LncRNA	Genome size	Assignment of gene	Other related tumor disease	Reference
MALAT1	8 000 nt	11q13.1	Breast cancer, pancreatic cancer, bladder cancer, liver cancer, colon cancer, prostatic cancer	[10-16]
SCAL1	—	Chromosome 5	—	[17]
MEG3	1.6 kb	14q3	Pituitary adenoma, primary liver cancer	[18-20]
GAS6-AS1	—	13q34	—	[21]
HOTAIR	2 158 nt	12q13.13	Breast cancer	[22]
H19	2.3 kb	11p15.5	Breast cancer, pancreatic cancer, bladder cancer, liver cancer, colon cancer, prostatic cancer, cervical cancer	[23-24]
CUDR	2.2 kb	19p13.12	Stomach cancer, colon cancer, breast cancer, bladder cancer, liver cancer, cervical cancer	[25-26]
AIR	500 bp	21q22.3	—	[27]
CCAT2	—	8q24	Breast cancer, colon cancer	[28]
BC200	200 bp	2p21	Breast cancer, cervical cancer, esophageal cancer, parotid cancer	[29]

—; No related report. LncRNA; Long noncoding RNA; MALAT1; Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; SCAL1; Smoke and cancer-associated lncRNA1; MEG3; Maternally expressed gene 3; GAS6-AS1; Growth-arrest-specific gene 6-antisense RNA1; HOTAIR; Hox transcript antisense intergenic RNA; CUDR; Cancer upregulated drug resistant; AIR; Antisense of IGF2R RNA; CCAT2; Colon cancer-associated transcript 2; BC200; Brain cytoplasmic 200

进行原位杂交,发现 MALAT1 在肿瘤所有阶段和亚型中均有表达,而 MALAT1 低表达患者预后效果较高表达患者更佳,提示该基因可能是早期非小细胞肺癌患者生存期的潜在标记物。在异种移植实验中,肿瘤细胞敲除 MALAT1 基因后,其远处转移能力明显降低;同样,用反义寡核苷酸靶向处理 MALAT1 后,肺癌细胞转移受到抑制^[16],上述结果表明 MALAT1 可能是肺癌转移的重要调节因子。

3.2 吸烟和癌症相关的 lncRNA1 (smoke and cancer-associated lncRNA1, SCAL1) SCAL1 定位于 5 号染色体上,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。由吸烟导致的肺部疾病及肿瘤发病率明显上升,但其分子机制并不清楚。SCAL1 是无论在体内还是在体外均可由香烟烟雾抽提物诱导产生的一种新型 lncRNA,其表达水平在大部分肺癌细胞系中都升高。在体外使用 siRNA 沉默 SCAL1 基因表达后,香烟烟雾抽提物对气道上皮细胞产生的细胞毒性增强,并能抑制上皮细胞出现的氧化应激反应。进一步研究发现,SCAL1 启动子区域存在 NF-E2 基序,能与下游 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, NRF2) 基因结合并激活 NRF2 基因,使其在转录水平上调节 SCAL1 的表达^[17]。目前为止,有关

SCAL1 的功能以及其与肺癌的关系等方面的研究还比较少,亟待进一步的研究来阐明吸烟诱发肺癌的分子机制。

3.3 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) MEG3 为印记基因,高表达于垂体组织,并在肾上腺、胰腺和肺等组织中也有一定水平的表达^[18-19]。Lu 等^[20]研究发现,在 44 个非小细胞肺癌组织和 7 个非小细胞肺癌细胞系中 MEG3 的表达量均有所降低,而这种现象在晚期肿瘤中更为显著。而在体外实验中,高表达水平的 MEG3 能抑制非小细胞肺癌细胞的增殖并能诱导体外细胞的凋亡。进一步研究表明,MEG3 能促进 p53 的表达,而 p53 作为一种转录调节因子,可通过调节多种靶向基因来抑制肿瘤的发生发展。在正常人体中,鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 能介导 p53 在蛋白化并促进 p53 的降解,使其处于低表达水平。而在肺癌细胞中,MDM2 蛋白的表达水平往往很低,提示 MEG3 活化 p53 可能是通过下调 MDM2 的表达量而实现的。以上结果表明,MEG3 可能通过活化 p53 来抑制肿瘤的形成,而 MEG3 表达量的下调可能促进非小细胞肺癌的发生发展^[20]。

3.4 生长停滞特异性蛋白 6-反义 RNA1 (growth-

arrest-specific gene 6-antisense RNA1, GAS6-AS1) GAS6-AS1是由Han等^[21]通过大量实验和多种生物信息学分析后发现的一种新型 lncRNA,其位于 GAS6 基因的下游,并以反义方向转录所得。在非小细胞肺癌组织中,GAS6-AS1 的表达量较邻近的正常组织有所下降。另外,GAS6-AS1 与非小细胞肺癌的 TNM 分期也呈负相关。以上结果提示 GAS6-AS1 可能与非小细胞肺癌的发生发展有关。进一步研究发现,GAS6-AS1 与 GAS6 的表达呈负相关,而 GAS6 作为 GAS6-AS1 的宿主基因,不仅能促进细胞增殖和细胞分裂原活性,而且能促进肿瘤组织的迁移、黏附和浸润。因此,GAS6-AS1 可能通过调节其宿主 GAS6 的表达来影响非小细胞肺癌的发生发展^[21]。

3.5 Hox 基因转录的反义基因间 RNA(Hox transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR) HOTAIR 是第 1 个被发现具有反式转录调控作用的 lncRNA。Nakagawa 等^[22]发现,在 77 例非小细胞肺癌患者中,17 例患者的正常肺组织和脑转移灶中可检测到高表达的 HOTAIR。同时,HOTAIR 在非小细胞肺癌晚期、淋巴结转移灶、淋巴血管侵袭期以及短期无瘤间期中均有异常的表达。更值得注意的是,早期脑转移灶中 HOTAIR 的表达远高于原发灶,提示 HOTAIR 可作为非小细胞肺癌患者肿瘤组织早期转移的预测因子。在体外实验中发现,HOTAIR 能促进肿瘤细胞迁移,但对肺癌细胞的增殖无显著影响^[22]。目前为止,HOTAIR 对于细胞增殖的作用只在胰腺癌中得到证明,在肺癌等其他肿瘤组织中,只能促进癌细胞的侵袭和转移而不能促进癌细胞的增殖^[22]。以上结果表明,HOTAIR 的表达有助于预测肿瘤的生物行为,甚至有可能作为晚期非小细胞肺癌的治疗靶点。

3.6 H19 H19 为母源性印记基因,在哺乳动物中呈现进化上的保守性,是最早被鉴定的印记基因之一。这种印记基因与邻近的胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 基因相互作用,通过 DNA 甲基化、去甲基化等修饰方式来影响其表达特性。研究发现,位于人染色体 11p15 的 H19 和 IGF2 在正常肺组织有一定量的表达,但在肺癌组织中经常会有 IGF2 和 H19 的印记缺失。另一方面,H19 在绒毛膜癌、肺癌和肝癌中均存在高表达

的现象。以上结果提示 H19 可能与肺癌等肿瘤的形成有关^[23-24]。Matouk 等^[23]在肝癌、畸胎瘤等肿瘤研究中发现,H19 既可以促进肿瘤组织的增殖和迁移,又可以发挥抑癌基因的作用。而在肺癌中,对于这种双向调节作用以及 H19 与肺癌的具体机制还不太清楚,需要更为深入的研究来阐明。另外,有研究表明,H19 的 CpG 岛甲基化异常可能导致 H19 的表达异常,与肿瘤的发生发展有一定的关系^[24]。

3.7 其他 癌症上调药物抵抗基因(cancer upregulated drug resistant, CUDR),又称尿路上皮癌抗原 1a(urothelial carcinoma associated 1a, UCA1a),其 cDNA 全长 2 277 bp。研究表明,CUDR 在肺癌、结肠癌、膀胱癌和宫颈癌等肿瘤组织中均存在表达上调现象^[25]。同时,它还与鳞状细胞癌的化疗耐药有关,是第 1 个与肿瘤细胞耐药性相关的非编码 RNA^[26]。IGF2R 反义 RNA (antisense of IGF2R RNA, AIR) 是父系等位基因的印记,在肺癌等肿瘤组织中有一定量的表达。研究表明,AIR 可与染色质的特异位置结合,通过分子间的相互作用来抑制组蛋白的修饰作用^[27]。结肠癌相关转录物 2(colon cancer-associated transcript 2, CCAT2)是肺腺癌特异性的 lncRNA, Qiu 等^[28]在研究 CCAT2 对淋巴结转移灶的预测潜能时发现,若单独检测 CCAT2,受试者工作曲线(receiver operating characteristics, ROC)曲线下面积为 0.589(95% CI: 0.413~0.765, $P=0.306$),显示了较低的预测潜能。若 CCAT2 与癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)联合检测,ROC 曲线下面积为 0.681(95% CI: 0.526~0.836, $P=0.037$),能显著提高检出效率,显示了 CCAT2 在肺腺癌诊断方面的重要作用。脑细胞质 200(brain cytoplasmic 200, BC200)是最初在人脑中发现的具有一定表达量的 lncRNA,且在肺癌、卵巢癌和腮腺癌等肿瘤组织中也有所表达,而其在肺癌中的作用还需进一步的研究来阐明^[29]。

4 问题与展望

随着对 lncRNA 的深入研究,lncRNA 在肺癌中的作用逐渐被人们发现,但其生物学机制研究尚处于初级阶段。鉴于 lncRNA 自身的特殊性,其在肺癌中的研究面临很大的困难:在研究方法上,高质量数据库的缺乏、功能性 lncRNA 的筛查数据量大、

研究手段相对较少等问题极大限制了相关的研究进展;在研究内容上,各种 lncRNA 在肺癌中是通过何种机制来发挥作用的,是否存在特异的信号通路和相关调节蛋白或分子,又如何解释多种 lncRNA 之间的交叉的基因调控网络机制?因此,在今后的研究中,我们不仅要完善 lncRNA 文库和动物模型的构建、提高现有检测技术的灵敏度、建立更为有效的新技术以及加强多层次多水平的研究,而且还要加强对各类与肺癌相关的肿瘤标记分子的研究,同时关注多个分子间是否存在相关性,以此补充完善 lncRNA 在肺癌中的调控机制。相信随着 lncRNA 与肺癌发生发展的关系的阐明,lncRNA 将可能作为一类肺癌分子标记物或治疗靶点,为肺癌的诊断和治疗提供新契机。

5 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] Li C H, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45: 1895-1910.
- [2] Ma L, Bajic V B, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs[J]. *RNA Biol*, 2013, 10: 925-933.
- [3] Enfield K S, Pikor L A, Martinez V D, Lam W L. Mechanistic roles of noncoding RNAs in lung cancer biology and their clinical implications[J]. *Genet Res Int*, 2012, 2012: 737416.
- [4] Nagano T, Fraser P. No-nonsense functions for long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2011, 145: 178-181.
- [5] Brosnan C A, Voinnet O. The long and the short of noncoding RNAs[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21: 416-425.
- [6] Ulitsky I, Bartel D P. LincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms[J]. *Cell*, 2013, 154: 26-46.
- [7] Tang J Y, Lee J C, Chang Y T, Hou M F, Huang H W, Liaw C C, et al. Long noncoding RNAs-related diseases, cancers, and drugs[J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 943539.
- [8] Zhu J, Fu H, Wu Y, Zheng X. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions[J]. *Sci China Life Sci*, 2013, 56: 876-885.
- [9] Zhang H, Chen Z, Wang X, Huang Z, He Z, Chen Y. Long non-coding RNA: a new player in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 37.
- [10] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S. MALAT1—a paradigm for long noncoding RNA function in cancer[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91: 791-801.
- [11] Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer Lett*, 2013; 339: 159-166.
- [12] Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider P M, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22: 8031-8041.
- [13] Weber D G, Johnen G, Casjens S, Bryk O, Pesch B, Jöckel K H, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 518.
- [14] 穆艳艳,王慧娟,朱辉,王启鸣,张国伟,李鹏,等. 肺癌组织中长链非编码 MALAT-1 RNA 的表达及临床意义[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40: 1-4.
- [15] Schmidt L H, Spieker T, Koschmieder S, Schäffers S, Humberg J, Jungen D, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6: 1984-1992.
- [16] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 1180-1189.
- [17] Thai P, Statt S, Chen C H, Liang E, Campbell C, Wu R. Characterization of a novel long noncoding RNA, SCAL1, induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49: 204-211.
- [18] Ying L, Huang Y, Chen H, Wang Y, Xia L, Chen Y, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2013, 9: 407-411.
- [19] Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, et al. Down-regulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014; 1065-1073.
- [20] Lu K H, Li W, Liu X H, Sun M, Zhang M L, Wu W Q, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC

- cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:461.
- [21] Han L, Kong R, Yin D D, Zhang E B, Xu T P, De W, et al. Low expression of long noncoding RNA GAS6-AS1 predicts a poor prognosis in patients with NSCLC[J]. *Med Oncol*, 2013, 30:694.
- [22] Nakagawa T, Endo H, Yokoyama M, Abe J, Tamai K, Tanaka N, et al. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436:319-324.
- [23] Matouk I J, Mezan S, Mizrahi A, Ohana P, Abu-Lail R, Fellig Y, et al. The oncofetal H19 RNA connection: hypoxia, p53 and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1803:443-451.
- [24] Kaplan R, Luettich K, Heguy A, Hackett N R, Harvey B G, Crystal R G. Monoallelic up-regulation of the imprinted *H19* gene in airway epithelium of phenotypically normal cigarette smokers[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 1475-1482.
- [25] Wang Y, Chen W, Yang C, Wu W, Wu S, Qin X, et al. Long non-coding RNA UCA1a(CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41:276-284.
- [26] Wang F, Li X, Xie X, Zhao L, Chen W. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582:1919-1927.
- [27] Nagano T, Mitchell J A, Sanz L A, Pauler F M, Ferguson-Smith A C, Feil R, et al. The air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin[J]. *Science*, 2008, 322:1717-1720.
- [28] Qiu M, Xu Y, Yang X, Wang J, Hu J, Xu L, et al. CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35:5375-5380.
- [29] Iacoangeli A, Lin Y, Morley E J, Muslimov I A, Bianchi R, Reilly J, et al. BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 2125-2133.

[本文编辑] 商素芳

· 消 息 ·

第二十四届上海长海国际肛肠外科周成功举办

由第二军医大学长海医院肛肠外科、上海普外专业委员会结直肠肛门学组、解放军中医药学会肛肠专业委员会、《中华胃肠外科杂志》、《中国实用外科杂志》和《中华结直肠疾病电子杂志》联合主办的“第二十四届上海长海国际肛肠外科周”于2014年9月20—21日在上海成功举办。

来自世界各地的从事肛肠外科、肿瘤科、放疗科等相关专业的800余名学者参加了此次大会。会议设立了大会报告、卫星会议和手术现场直播三种形式,同时与设于广州、长沙、兰州、海口、蚌埠、烟台、洛阳七个分会场约2000位医生进行互动交流。长海医院肛肠外科主任傅传刚教授主持开幕式。长海医院张从昕院长致欢迎辞,中山大学副校长、中华医学会结直肠外科学组组长汪建平教授代表学组发表了热情洋溢的讲话,美国克利夫兰医院 Steven Wexner 教授致辞。

会议特别邀请了国内及国际著名肛肠外科专家,包括PPH创始人意大利 Antonio Longo 教授、著名病理学家英国 Quirke 教授、美国克利夫兰医院 Steven Wexner 和 Mariana Berho 教授、美国 *Disease of Colon & Rectum* 杂志主编 Robert Madoff 教授、英国皇家伦敦学院 Gina Brown 教授、日本奥田准二教授等,针对结直肠癌及肛肠良性疾病外科治疗的热点做精彩演讲。

此次大会是我国多个与结直肠相关专业学会联合举办的又一次成功的盛会,充分向世界展示了近年来我国肛肠外科事业的巨大进步,并进一步推动了国内外学术交流。