

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1823.055.html\(2021-01-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1823.055.html(2021-01-25))

鼻咽癌相关长链非编码 RNA 的研究进展*

雷 越 综述, 骆文龙[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院耳鼻喉科 400010)

[摘要] 鼻咽癌是常见的恶性肿瘤,由于较高的复发、转移率,其预后较差。因此,探究鼻咽癌的发生、发展机制就显得十分迫切。在正常细胞及恶性肿瘤中,长链非编码 RNA(LncRNAs)通过与 DNA、RNA、蛋白质分子的相互作用,在多个生理、病理过程中发挥着关键作用。本综述系统回顾了鼻咽癌领域中有关 LncRNAs 的最新研究进展,为 LncRNAs 作为鼻咽癌可能的生物标志物和潜在治疗靶点提供一定的理论基础。

[关键词] 鼻咽肿瘤;长链非编码 RNA;发生发展机制;综述

[中图分类号] R739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2506-04

Research progress of nasopharyngeal carcinoma related long chain non-coding RNA*

LEI Yue, LUO Wenlong[△]

(Department of Otolaryngology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma is a common malignant tumor, and its prognosis is poor due to the high recurrence and metastasis rate. Therefore, it is very urgent to explore the occurrence and development mechanism of the nasopharyngeal carcinoma. In both normal cells and malignant tumors, long chain non-coding RNA (LncRNAs) plays a key role in multiple physiological and pathological processes through its interaction with DNA, RNA, and protein molecules. This review systematically reviews the latest research progress on LncRNAs in the field of nasopharyngeal carcinoma, providing a theoretical basis for LncRNAs as possible biomarkers and potential therapeutic targets for nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] nasopharyngeal neoplasms; long chain non-coding RNA; occurrence and development mechanism; review

尽管人类在恶性肿瘤的治疗领域已经有了长足的进步,但恶性肿瘤至今仍严重威胁着人类的健康,给社会带来了沉重的负担和经济损失。每年因恶性肿瘤死亡的人数约占全年死亡人数的 1/4,位居全部死因的首位^[1]。起源于鼻咽部上皮细胞的鼻咽癌(NPC)是一种具有高度地域差异性和种族特异性的头颈部恶性肿瘤。根据国际癌症研究机构的数据,2018 年全球约有 12.9 万例 NPC 新发病例^[2]。虽然 NPC 新发病例仅占 2018 年全球新发恶性肿瘤病例的 0.7%,然而由于其地理分布的不平衡性;有超过 70.0% 的新病例在东亚和东南亚。我国南方地区就是 NPC 的好发区,2018 年该地区新发病例约占世界新发病例的 47.7%^[3]。

如何更有效地预防、及时诊断和有效治疗 NPC 已成为社会普遍关注的重大公共健康问题。有研究

发现,NPC 的发生、发展是一个涉及多个基因突变、环境作用及 EB 病毒感染等多因素的多步骤过程。目前公认的 NPC 有效治疗手段,主要是局部放疗或放疗联合辅助化疗^[4]。虽然这些治疗手段使 NPC 的局部控制率有了很明显的提高,但并没有显著提升。因此,深入、系统地探究鼻咽部恶性肿瘤的发生、发展机制,开拓新的治疗靶点就显得十分迫切。

由于长链非编码 RNA(LncRNAs)没有编码蛋白的功能,起初仅作为转录的副产物并没有得到研究人员的重视。然而,随着对人类基因表达及调控研究的深入,越来越多的证据表明,LncRNAs 通过与 DNA、RNA、蛋白质分子的相互作用,在染色质结构重塑、转录产物的剪接编辑、mRNA 稳定性、干细胞多向分化等细胞生理过程中发挥关键作用^[5]。此外,在多种人类肿瘤细胞中都发现了 LncRNAs 表达水平或活性的

* 基金项目:重庆市科技厅社会民生类重点研发项目(cstc2018jsex-mszdX0040)。 作者简介:雷越(1991—),住院医师,硕士,主要从事鼻咽癌的临床诊疗与发生发展相关机制的研究。 [△] 通信作者,E-mail:luowenlong163@163.com。

显著改变,而人为的改变这些特定 LncRNAs 的表达会直接影响肿瘤细胞的生物学行为。这说明它们不仅参与正常细胞生理活动,并且在恶性肿瘤的发生、发展的病理过程中也扮演了极其重要的角色。有研究发现,一部分 LncRNAs 在 NPC 肿瘤组织中存在表达异常并且在 NPC 的发生、迁移、局部侵袭或远处转移甚至产生化疗药物和放射抵抗性方面发挥着极其重要的作用^[6-8]。本综述旨在系统回顾 NPC 领域中有关 LncRNAs 的最新研究进展,希望能为 LncRNAs 今后作为 NPC 可能的生物标志物和潜在治疗靶点提供一定的理论基础。

1 抑制 NPC 发生、发展的 LncRNAs

1.1 母系表达基因 3(MEG3)

MEG3 是第 1 个被发现具有肿瘤抑制作用的 LncRNA,定位于人类染色体 14q32.3 上^[9]。MEG3 在正常组织细胞中表达水平较高,而在肺癌、NPC 等多种人类恶性肿瘤细胞中表达水平显著下降。在 NPC 细胞中,DNA 拷贝数的下调和其启动子区域的异常甲基化是 MEG3 表达下调主要原因。CHAK 等^[10]研究证实,在 NPC 细胞中上调 MEG3 的表达可以抑制 NPC 细胞的增殖,诱导肿瘤细胞周期停滞并延缓细胞集落形成。因此,MEG3 的失活或表达下调可能是 NPC 发生过程中的重要环节,恢复 LncRNA-MEG3 在 NPC 细胞中的表达,也许会成为一个新的 NPC 治疗靶点。

1.2 肿瘤低表达 LncRNAs(LncRNA-LET)

LncRNA-LET 的编码基因位于 15 号染色体长臂 2 区 4 带,已被证实是在消化道肿瘤^[11-12]、女性生殖系统肿瘤^[13]等多种人类恶性肿瘤组织中表达显著下调。NPC 的有关研究表明,通过增强 LncRNA-LET 在 NPC 细胞中的表达可以抑制肿瘤细胞的增殖、黏附和侵袭^[14-15]。而 SUN 等^[16]也在对 68 例 NPC 组织和正常组织配对样本的比较中证实,与 LET 高表达或正常表达的 NPC 患者相比,LET 低表达患者临床分期更晚,肿瘤直径更大,而 5 年生存率显著降低。进一步的细胞实验发现,NPC 组织中 LncRNA-LET 的下调可能与促进肿瘤发生、发展的组蛋白甲基转移酶 Zeste 增强子人类同源物 2(EZH2)持续高水平表达有关^[16]。在 NPCCNE2 细胞系中上调 LncRNA-LET 的表达,可以抑制肿瘤的增殖、侵袭;相反,下调 LncRNA-LET 的表达可以显著增强肿瘤细胞的增殖。在动物实验中的结果也进一步证实了 LncRNA-LET 在 NPC 中发挥肿瘤抑制作用,但其调控的具体机制有待进一步研究。

1.3 LINC0086

近来,研究者们对 NPC 肿瘤组织中 LncRNAs 的表达进行了差异性分析,发现 35 个存在表达差异的 LncRNAs。其中,LINC0086 在 NPC 患者的血清样本和组织中表达水平有明显下调,并且其表达水平

与患者的 3、5 年生存率存在显著的负相关^[17]。进一步的研究发现,在 LINC0086 的 3'-UTR 中有与促癌基因 miRNA-214 的结合位点,高表达的 LINC0086 可以通过直接与 miRNA-214 相互作用来明显降低 miRNA-214 的表达,从而抑制了 NPC 细胞增殖并促进其凋亡。此外,LINC0086 对 NPC 细胞生长的抑制作用可以通过体外和体内 miRNA-214 的过表达而发生逆转。因此,LINC0086 对肿瘤的抑制作用有进一步研究价值,并可能成为 NPC 的一种新型的潜在诊断标志物和治疗靶点。此外,LncRNA-LOC401317、LINC00312 等也都在其他肿瘤的研究中被证实可以通过多种作用机制发挥它们抑制肿瘤生长的作用^[18-19]。但在 NPC 细胞中是否也同样存在抑癌功能尚需进一步研究。

2 促进 NPC 发生、发展的 LncRNAs

2.1 HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)

HOTAIR 是第 1 个被发现具有反式转录调控作用的 LncRNA,其编码基因位于 12 号染色体长臂上,由 6 个外显子构成^[20]。HOTAIR 在宫颈癌、乳腺癌及胃肠道肿瘤等多种类型的癌症中均存在异常表达,并且已被认为是患者预后不良的独立预测因素^[21-22]。RINN 等^[23]研究也发现,NPC 细胞中高表达的 HOTAIR 与更大的肿瘤直径和更晚的临床分期紧密相关。此外,HOTAIR 的表达量随着肿瘤临床分期的进展呈指数增加,且 HOTAIR 的高表达提示 NPC 患者的预后不良。更深入的研究发现,HOTAIR 通过直接和间接信号通路介导 NPC 肿瘤组织中的血管生成,从而促进了 NPC 细胞的迁移、侵袭和增殖过程^[20]。通过比较原发性和转移性 NPC 组织中存在差异表达的 LncRNAs,ZHANG 等^[24]发现在转移性 NPC 组织中 HOTAIR 表达均显著上调,较原发肿瘤的表达水平高出 4 倍以上。这些研究表明,HOTAIR 在 NPC 中发挥促癌基因的作用并与其侵袭、转移过程密切相关,其在 NPC 的治疗及复发转移的检测中具有重要作用。

2.2 细胞周期激酶抑制因子 4(INK4)基因座的反义 RNA(ANRIL)

LncRNA-ANRIL 的基因位于 9p21.3,全长约 3.8 kb,由 19 个外显子组成。其最初在家族性黑色素瘤患者的基因中发现,目前研究证明 ANRIL 与包括 NPC 在内的多种癌症有关。LncRNA-ANRIL 可以通过促进细胞增殖、提高糖代谢相关基因活性及诱导肿瘤细胞向干细胞样细胞转化等途径来促进 NPC 进展^[25]。通过在 NPC 细胞中导入 miRNA let-7a 来下调 ANRIL 的表达,可有效抑制 NPC 细胞的生长并增强顺铂诱导的细胞毒性^[15]。这一发现不仅进一步揭示了 LncRNAs 在 NPC 的发生、发展中的重要作用,而且为 NPC 患者提供了新的、有希望的治疗策略。

2.3 LncRNA-H19

H19 是最早发现并且目前研究最为广泛的 LncRNA 之一。此前的研究已经证实, H19 的表达水平在包括胃癌^[26-27]、结直肠癌^[28]、膀胱癌^[29]、前列腺癌^[30]等多种人类恶性肿瘤中显著上调。在 NPC 患者中, 与正常鼻咽部上皮相比, 在低分化 NPC 细胞中 H19 表达升高明显。H19 通过调节 miRNA-630/EZH2 途径从而抑制 E-钙黏蛋白表达, 诱导肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)并促进 NPC 细胞出现侵袭。EZH2 是 miRNA-630 的下游靶标, 可以被下调, H19 正是通过抑制 miRNA-630 的活性而调控 EZH2 的表达^[31]。

2.4 重编程相关 LncRNA(LncRNA-ROR)

LncRNA-ROR 位于染色体 18q21.31, 首先在多能干细胞(PSC)中发现并受与恶性肿瘤发展密切相关的 SOX2、OCT4、NONOG 等多个分子的调控^[32]。研究表明, LncRNA-ROR 在人类 NPC 组织中表达水平显著上调, 过度表达的 LncRNA-ROR 可降低 NPC 细胞的凋亡率并促进 NPC 细胞的增殖、转移和侵袭行为。LncRNA-ROR 可作为 P53 负调控因子而增强 NPC 肿瘤组织的化疗耐受能力^[7]。

2.5 肌动蛋白丝相关蛋白 1-反义 RNA1(AFAP1-AS1)

AFAP1-AS1 是一个长约 6.8 kb 的 LncRNA, 定位于第 4 号染色体上, 是编码 AFAP1 的反义产物。BO 等^[33]在研究中发现, AFAP1-AS1 在 NPC 组织中表达水平升高, 并提示 NPC 患者的不良预后。在体外实验中, 沉默 AFAP1-AS1 基因后, NPC 肿瘤细胞的迁徙、侵袭能力明显受到抑制, 这可能与 AFAP1-AS1 对微小 GTPase 家族成员在肌动蛋白中的表达有关^[34-36]。因此, AFAP1-AS1 可作为预测 NPC 患者的预后及 NPC 潜在的治疗靶点。

3 结 语

近年来, LncRNAs 在肿瘤发生、发展中的重要调控作用正在逐渐被人们深入认识。应该指出, 尽管目前已经鉴定出超过 10 万种 LncRNAs, 但与蛋白质编码基因或 miRNA 等其他基因相比, 对于绝大多数 LncRNA 的功能和机制仍然知之甚少^[37-39]。明确 LncRNA 与 NPC 的因果关系和效应机制及其相应靶基因间的相互作用在肿瘤的发生、发展中的影响, 是今后很长一段时间内 LncRNA 在鼻咽癌中作用研究亟须解决的问题。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.

[2] FERLAY J, ERVIK M, LAM F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018

[J/OL]. (2019-12-28) [2020-05-06]. <https://geo.iarc.fr/today/home>.

[3] 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.

[4] CHEN Y P, CHAN A T C, LE Q T, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192):64-80.

[5] ULITSKY I, BARTEL D P. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms[J]. Cell, 2013, 154(1):26-46.

[6] HE B Y, ZENG J C, CHAO W, et al. Serum long non-coding RNAs MALAT1, AFAP1-AS1 and AL359062 as diagnostic and prognostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(25):41166-41177.

[7] LI L, GU M, YOU B, et al. Long non-coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9):1215-1222.

[8] TANG Y Y, HE Y, SHI L, et al. Co-expression of AFAP1-AS1 and PD-1 predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(24):39001-39011.

[9] MIYOSHI N, WAGATSUMA H, WAKANA S, et al. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q[J]. Genes Cells, 2000, 5(3):211-220.

[10] CHAK W P, LUNG R, TONG J H, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. Mol Carcinog, 2017, 56(3):1041-1054.

[11] ZHOU B, JING X Y, WU J Q, et al. Down-regulation of long non-coding RNA LET is associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12):8893-8898.

[12] MA M Z, XIANG K, WENG M Z, et al. Long non-coding RNA-LET is a positive prognostic factor and exhibits tumor-suppressive activity in gallbladder cancer[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(11):1397-1406.

[13] JIANG S, WANG H L, YANG J. Low expression of long non-coding RNA LET inhibits carcinogenesis of cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol,

- 2015,8(1):806-811.
- [14] LEI C, SUN L, LEI D, et al. The role of long noncoding RNA-LET in cell proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma and its mechanism[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2769-2778.
- [15] WANG Y D, NAN C, LUO J P. Downregulation of lncRNA ANRIL represses tumorigenicity and enhances cisplatin-induced cytotoxicity via regulating microRNA let-7a in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(7): e21904.
- [16] SUN Q, LIU H, LI L, et al. Long noncoding RNA-LET, which is repressed by EZH2, inhibits cell proliferation and induces apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cell[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(9): 226.
- [17] JIE G, MA J Q, ZHAO G S, et al. Long noncoding RNA LINC0086 functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-214 [J]. *Oncol Res*, 2017, 25 (7): 1189-1197.
- [18] GONG Z, ZHANG S, ZENG Z, et al. LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in the nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e110674.
- [19] ZHANG W, HUANG C, GONG Z, et al. Expression of LINC00312, a long intergenic non-coding RNA, is negatively correlated with tumor size but positively correlated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(5): 545-554.
- [20] FU W M, LU Y F, HU B G, et al. Long non-coding RNA Hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (4): 4712-4723.
- [21] MARIA L, HEE J K, SANG W K, et al. The long non-coding RNA HOTAIR increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (28): 44558-44571.
- [22] HE H P, WEI Z Q, FU D, et al. Transcription of HOTAIR is regulated by RhoC-MRTF-A-SRF signaling pathway in human breast cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2017, 31: 87-95.
- [23] RINN J L, KERTESZ M, WANG J K, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311-1323.
- [24] ZHANG W, WANG L, ZHENG F, et al. Long noncoding RNA expression signatures of metastatic nasopharyngeal carcinoma and their prognostic value [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 618924.
- [25] ZHEN W Z, MA C, MEDORO L, et al. LncRNA ANRIL is up-regulated in nasopharyngeal carcinoma and promotes the cancer progression via increasing proliferation, reprogramming cell glucose metabolism and inducing side-population stem-like cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (38): 61741-61754.
- [26] YANG F, BI J, XUE X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells[J]. *FEBS J*, 2012, 279(17): 3159-3165.
- [27] CHEN J S, ZHANG X Q, LV J M, et al. H19 serves as a diagnostic biomarker and up-regulation of H19 expression contributes to poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Neoplasia*, 2016, 63(2): 223-230.
- [28] CUI H, ONYANGO P, BRANDENBURG S, et al. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF21 [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6442-6446.
- [29] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213-221.
- [30] ZHU M, CHEN Q, LIU X, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI [J]. *FEBS J*, 2014, 281 (16): 3766-3775.
- [31] LI X D, YAN L, XI Y, et al. Long noncoding RNA H19 regulates EZH2 expression by interacting with miR-630 and promotes cell invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 913-919.
- [32] ZHAN H X, WANG Y, LI C, et al. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway [J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(2): 261-271.
- [33] BO H, GONG Z, ZHANG W, et al. Upregulated long non-coding RNA AFAP1-(下转第 2520 页)

流管。

通过分析本例患者相关情况,作者有以下体会:

(1)在围术期气胸的诊断中,肺部超声因价格便宜、无辐射、便于实施,且灵敏度高等特点,可作为首选方法。(2)明确气胸诊断后,应及时对症处理,同时排查病因和纠正祛除原发病,及时排气、引流,解除压迫,避免病情进一步进展,引起严重后果。(3)气胸发生后,应及时调整呼吸机参数,宜使用小压力(<15 cm H_2O)、小潮气量(<6 mL/kg)、快频率(15~20 次/min),避免机械通气不当,进一步加重病情。(4)对既往有肺大泡、肺气肿、支气管扩张等气胸危险因素的患者,应积极预防气胸的发生,在麻醉过程中选择适当的肺保护性通气策略,采用小潮气量(5~7 mL/kg)通气,低平台压(25~30 cm H_2O),允许性高碳酸血症,谨慎使用呼气末正压通气;在进行麻醉及手术相关穿刺操作时应准确定位、谨慎规范操作。

参考文献

- [1] CAI X. Laparoscopic liver resection: the current status and the future[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2018, 7(2): 98-104.
- [2] MELLOR K L, POWELL A T, LEWIS W G. Laparoscopic surgery's 100 most influential manuscripts[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2018, 28(1): 13-19.
- [3] 龚丹. 持续质量改进方案对阑尾炎腹腔镜术后患者胃肠功能恢复的影响作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(5): 338-342.
- [4] KINDEL T, LATCHANA N, CHORON R L,

et al. Laparoscopy in trauma: an overview of complications and related topics[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2015, 5(3): 196-205.

- [5] CHA S M, JUNG Y H, KIM D S, et al. Spontaneous pneumothorax during laparoscopy-assisted Billroth-I gastrectomy: a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 58(4): 405-408.
- [6] DANIELSEN M, HØJGAARD L, KJÆR A, et al. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients: a systematic review[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 4(1): 17-28.
- [7] VOLPICELLI G, ELBARBARY M, BLAIVAS M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(4): 577-591.
- [8] MAURY É, PICHEREAU C, BOURCIER S, et al. Diagnostic ultrasound in pneumothorax[J]. *Rev Mal Respir*, 2016, 33(8): 682-691.
- [9] BLAIVAS M, LYON M, DUGGAL S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax[J]. *Acad Emerg Med*, 2005, 12(9): 844-849.
- [10] 杨智凯, 杨茹珺. 超声和 X 线对急性气胸患者的诊断价值[J]. *医疗装备*, 2018, 31(18): 30-31.
- [11] 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

(收稿日期: 2020-11-18 修回日期: 2021-03-12)

(上接第 2509 页)

AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20404-20418.

- [34] ZHANG J Y, WENG M Z, SONG F B, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation and invasion via up-regulation of the RhoA/Rac2 signaling[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1590-1598.
- [35] XU L, CHUANG Z, LI R F, et al. Critical role for the long non-coding RNA AFAP1-AS1 in the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(7): 9699-9707.
- [36] FENG W, NI H B, FENG S, et al. Overexpression of lncRNA AFAP1-AS1 correlates with

poor prognosis and promotes tumorigenesis in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 152-159.

- [37] HE R Z, ZHENG H, WANG Q M, et al. The role of long non-coding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: A systemic review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 16075-16083.
- [38] WU J J, HANN S S. Functions and roles of Long-Non-Coding RNAs in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1191-1204.
- [39] 史剑飞, 李西霞, 王晓春. 长链非编码 RNA 在鼻咽癌中的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(3): 199-201.

(收稿日期: 2020-09-21 修回日期: 2021-01-28)