

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.0908.002.html\(2022-03-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220331.0908.002.html(2022-03-31))

长链非编码 RNA 在肝细胞癌发生发展及转移和复发中的研究进展*

刘蕊综述,刘涛[△]审校

(天津市第一中心医院 国家卫生健康委员会危重病急救医学重点实验室 300192)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性侵袭性肿瘤之一,其转移率和复发率高,且缺乏高度特异度和灵敏度的检测系统及合适的治疗靶点,HCC 患者的总体生存率较低。因此,阐明 HCC 发生、发展及转移和复发中的潜在分子机制变得越来越重要。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 转录本,对 HCC 细胞增殖、凋亡、侵袭、转移和上皮间质转化等多个生物学过程发挥重要调节作用。因此,lncRNA 有希望作为 HCC 的新的诊断标志物、预后标志物和治疗靶点。本文就 lncRNA 如何在表观遗传、转录和转录后水平与染色质、RNA 和蛋白质相互作用来影响 HCC 发生发展及转移和复发方面进行综述,为 HCC 的早期干预和个性化治疗提供新的治疗靶点和防治思路。

[关键词] 肝细胞癌;长链非编码 RNA;表观遗传;转录;肿瘤发生

[中图分类号] R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2682-05

Research progress of long non-coding RNA in development, metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma*

LIU Rui, LIU Tao[△]

(National Health Commission's Key Laboratory of Critical Care Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma(HCC) is one of the most common, malignant and aggressive tumors, its metastasis rate and recurrence rate are high, moreover due to lack of the highly specific and sensitive detection system and appropriate therapeutic targets, the overall survival rate of the patients with HCC is low. Therefore, it is becoming increasingly important to elucidate the potential molecular mechanisms involved in HCC development, metastasis and recurrence. The long non-coding RNA (lncRNA) is a class of non-coding RNA transcripts with a length of more than 200 nucleotides and plays an important regulatory roles in multiple biological processes of proliferation, apoptosis, invasion, metastasis and epithelial-mesenchymal transition of HCC cells. Thus, lncRNA is promising as a new diagnostic marker, prognostic marker and treatment target of HCC. This article reviews how lncRNA affects the occurrence, development, metastasis and recurrence of HCC by the interaction of epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels with chromatin, RNA and proteins in order to provide new therapeutic targets and ideas of prevention and treatment for early intervention and personalized treatment of HCC.

[Key words] hepatocellular carcinoma; long non-coding RNA; epigenetics; transcription; carcinogenesis

肝细胞癌(HCC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率居第 6 位、病死率居第 4 位^[1-2]。乙型肝炎病毒感染是 HCC 的重要发病因素之一^[3]。HCC 发生隐匿,早期诊断困难,预后差^[4],且常发生肝内和肝外转移^[5],这是导致 HCC 患者预后不良和发生肿瘤相关死亡的主要原因^[6]。虽然肝移植对符合标准的 HCC 患者是有效的治疗手段^[7],

但 HCC 移植后的高复发率也为临床带来了严重的挑战^[8-9]。因此,HCC 的转移和复发已成为 HCC 进展的典型表现,有效防治 HCC 进展、转移和复发已经成为急需解决的问题。

1 长链非编码 RNA(lncRNA)

随着二代测序技术的快速发展,大多数基因组被转录成 RNA。然而,只有 1%~2% 的基因组编码蛋

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81402322);天津市第一中心医院科技基金项目(2020CM01)。 作者简介:刘蕊(1994—),研究实习生,硕士,主要从事医学遗传学研究。 [△] 通信作者,E-mail:liutao@nankai.edu.cn。

白质^[10]。根据 RNA 是否编码蛋白,可将其分成两类:(1)有编码能力的 RNA,即信使 RNA(mRNA);(2)无编码能力的 RNA,即非编码 RNA(ncRNA)。有研究表明,ncRNA 在生物发育及肿瘤发生的过程中发挥着重要作用^[11]。其中,小于 200 个核苷酸的 ncRNA 被称为小的或短的 ncRNA,长度大于 200 个核苷酸的 ncRNA 被称为 lncRNA^[12]。lncRNA 可通过多种方式调控基因表达,包括外源性沉默、剪切调控、与微 RNA(miRNA)或蛋白质相互作用等,即 lncRNA 可在多个水平调控基因的表达^[13]。lncRNA 的作用模式主要包括以下几方面^[14]。(1)表观遗传学调控:某些特异的 lncRNA 会招募染色质重构和修饰复合体到特定位点,改变 DNA/RNA 甲基化状态、染色体结构和修饰状态,进而控制相关基因的表达。(2)转录调控:在真核细胞中,转录因子对于基因转录非常重要,其可以结合到基因转录产生的 RNA 上,控制 RNA 转录、定位和稳定性。一些 lncRNA 会作为配基,与一些转录因子结合,形成复合体,控制基因转录活性^[15]。(3)转录后调控:lncRNA 会直接参与 mRNA 转录后调控过程中,包括可变剪切、RNA 编辑、蛋白翻译及转运等过程中,这些过程对于基因功能多态性非常重要。此外,转录后调控还包括对 miRNA 的调控。在一些肿瘤细胞和特定组织中,一些 lncRNA 会携带有某些 miRNA 的“种子序列”,像海绵一样结合 miRNA,从而阻止 miRNA 同其靶 mRNA 结合^[16]。

2 lncRNA 的调控方式和分子机制

2.1 表观遗传学调控

现有研究表明,lncRNA 通过与染色质修饰酶相互作用对染色质进行各种化学修饰,调节相关基因的表达。因此,lncRNA 是潜在的 HCC 治疗靶点,需要对其作用进行分析,以开发新的治疗方法。组蛋白甲基化、乙酰化和 DNA 甲基化作为重要的表观遗传修饰方式,参与调节许多 HCC 相关基因的表达^[17-18]。YE 等^[19]研究显示,lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 9 (SNHG9)通过招募 DNA 甲基转移酶(DNMT)1、DNMT3a 和 DNMT3b 来增加谷胱甘肽 S-转移酶 P1 (GSTP1)启动子甲基化,促进 HCC 发展。与此相反,lncRNA linc-GALH(与 HCC 中一种致癌蛋白 Gankyrin 相关的 lincRNA)通过增强泛素化来加速 DNMT1 的降解,降低 HCC 的甲基化状态来促进 Gankyrin 的表达,进而在体外促进 HCC 细胞的迁移和侵袭,在体内增强 HCC 细胞的肺转移能力^[20]。

上皮-间充质转化(EMT)是一个高度保守的分子重编程过程,其导致极化的不动上皮细胞转变为运动的间充质细胞^[21],这一过程通过赋予细胞更活跃的侵袭潜能而与肿瘤转移和复发事件相关^[22-23]。lncRNA 可以直接或间接与表观遗传调控因子 Zeste 基因增强

子同源物 2(EZH2)相互作用,以介导 EMT 相关基因或 miRNA 的表达,从而影响 HCC 的转移。WEI 等^[24]研究显示,lncRNA SOX21-反义 RNA1(SOX21 antisense RNA1,SOX21-AS1)可以与 EZH2 相互作用,在表观遗传学水平沉默 p21 的表达,从而促进 HCC 进展。有研究表明,lncRNA H19 通过与蛋白复合物 hnRNP U/PCAF/RNA Pol II 结合并通过增加组蛋白乙酰化激活 miRNA-200 家族来抑制 HCC 转移和 EMT 标记物的表达^[25]。

肝肿瘤起始细胞(TIC)或称肝癌干细胞(CSC)是 HCC 中一小部分具有长期致瘤能力的肿瘤细胞,具有干细胞特性,与 HCC 的发生、发展、转移和复发有密切关系^[26-27]。lncRNA 通过表观遗传学调控在维持肝脏 CSC 自我更新中发挥关键作用。lncRNA 可以通过影响 DNA 的甲基化状态调控癌基因表达并影响 CSC 的功能。如 lncRNA 生长停滞特异性蛋白 6 (DLX6)-AS1 是肝脏 CSC 中的致癌基因^[28],通过下调 DLX6-AS1 有助于减少 CADM1 启动子的甲基化和信号转导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路的失活,从而对肝脏 CSC 的发生和发展发挥抑制作用^[29]。lncRNA 心脏神经脊衍生物表达转录因子 2 (HAND2)-AS1 是肝脏 CSC 维持自我更新所必需的,HAND2-AS1 将 INO80 染色质重塑复合物招募到骨形态发生蛋白 1A 型受体(BMPRI1A)的启动子上,从而诱导其表达并导致 BMP 信号通路的激活,促进肝脏 CSC 自我更新^[30]。SHAO 等^[31]研究显示,过表达的 lnc 同源盒基因(HOX)A10 将核小体重塑因子(NURF)染色质重塑复合物招募到 HOXA10 启动子上以启动 HOXA10 的表达,并最终促进肝脏 CSC 的自我更新和的进展。

总之,lncRNA 通过 DNA 甲基化和组蛋白甲基化进行表观遗传学调控。此外,lncRNA 通过向基因启动子募集各种重构复合物,以顺式或反式形式调节邻近或远处基因的转录,从而激活或抑制 HCC 发展和转移相关基因的表达^[31-32]。

2.2 转录调控

lncRNA 作为配基,能够与转录因子(TF)结合,形成复合体,控制基因转录活性^[15]。lncRNA 的一部分模序发挥与蛋白结合的作用,这部分通常具有发夹状结构;另一部分模序与基因组 DNA 通过序列特异性的方式结合,以引导 TF 作用于基因组 DNA 的特定位点^[33]。lncRNA-TF 复合物形成后,可影响 TF 的功能,如与基因的启动子结合并招募 TF 到基因组 DNA 的特定位点,发挥转录激活或转录抑制作用^[34]。lncRNA 可以通过转录水平的调控维持肝脏 CSC 的自我更新。(1)转录激活:lncRNA Sox4 在 HCC 和肝脏 CSC 中过度表达,lncRNA Sox4 通过向 Sox4 启动子募集 Stat3 来驱动 Sox4 转录,从而促进肝脏 CSC

自我更新^[35]。此外, lncMAPK6 和 MAPK6 在肝脏 CSC 中高表达, lncMAPK6 与 MAPK6 启动子相互作用并招募 RNA 聚合酶 II 启动转录, 促进肝脏 CSC 自我更新^[36]。(2) 转录抑制: lncAPC 招募 EZH2 与 APC 启动子相互作用, 抑制 APC 的转录, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路并促进肝脏 CSC 自我更新^[37]。HNRNPAB 是促进 HCC 转移的关键基因, 研究表明, HNRNPAB 通过直接结合 lncRNA-ELF209 的启动子区域来抑制其在 HCC 细胞中的转录, 进而抑制 HNRNPAB 调控的细胞迁移、侵袭和 EMT^[38]。综上所述, lncRNA 在转录水平上作为多功能分子调控 HCC 的发生发展和转移复发。

2.3 转录后调控

2.3.1 lncRNA 对 mRNA 的调控

lncRNA 直接参与 mRNA 的转录后调控过程, 包括可变剪切、RNA 编辑、蛋白质翻译及转运等, 这些过程对于基因功能多态性非常重要。门静脉癌栓 (PVTT) 是 HCC 患者的主要并发症, 被认为是一种特殊类型的 HCC 转移^[39]。在 HCC 的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)⁺ CSC 中发现了一种新的高表达 lncRNA(ICR), 在 PVTT 组织中上调。进一步分析发现, ICR 通过与 ICAM-1 形成一个 RNA 双链体来增强其 mRNA 的稳定性, 从而调节 ICAM-1⁺ HCC 细胞的干细胞特性, 而且 ICR 表达与 HCC 患者的临床 PVTT 发生率、侵袭性肿瘤行为和不良临床结果相关^[40]。lncRNA MIR22HG 是 miRNA-22-3p 的宿主基因, 在 HCC 中明显低表达, MIR22HG 通过剪切成 miRNA-22-3p, 发挥抑制 HCC 细胞增殖、侵袭及迁移的能力。而 miRNA-22-3p 通过与人类抗原 R(HuR) 结合来抑制 HCC 转移, 以增加 MIR22HG 的稳定性, 改变 HuR 的亚细胞位置, 并降低 HuR 与癌基因 mRNA 的结合能力, 进而抑制 HCC 细胞的增殖、侵袭和转移^[41]。总之, lncRNA 可通过调节 mRNA 的稳定性, 在影响 HCC 转移和进展中发挥调控作用。

2.3.2 lncRNA 对 miRNA 的调控

miRNA 是一类细胞内源性的小分子非编码 RNA 家族, 其经典作用模式是通过与靶 RNA(可能是 mRNA 或 ncRNA) 发生不完全互补配对结合, 来抑制靶 RNA 的翻译或促使其降解^[42]。基于 miRNA 对基因调控的广泛性, 竞争性源内源 RNA(ceRNA) 作为一种常见的分子机制出现。ceRNA 是 RNA 分子之间的一种相互调控模式。当不同的两条或几条 RNA 分子序列上具有相同的 miRNA 结合位点时, 这些 RNA 分子能够通过竞争性结合细胞内有限的 miRNA 来影响各自的表达水平, 这种调控模式称为 ceRNA, 也被叫做 miRNA 海绵 (sponges) 作用^[43-45]。lncRNA 结直肠癌肿瘤差异表达基因(CRNDE)在 HCC 中的表达水平增加, 上调的 CRNDE 作为 miRNA-384

的海绵, 负性调节 NF- κ B 和磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT) 信号通路, 进而促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[46]。CHEN 等^[47] 研究显示, lncRNA 肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1) 通过竞争性结合 miRNA-143-3p, 抑制肿瘤抑制基因 ZEB1 的表达并促进 HCC 的转移和侵袭。此外, lncRNA MALAT1 也能通过竞争性结合 miRNA-204, 释放沉默调节因子 1(SIRT1) 促进 HCC 的迁移和侵袭^[48]。lncRNA MALAT1 的高表达也预示着肝移植后 HCC 复发的风险较高, 且患者的预后较差^[49]。hepatocellular carcinoma-associated lncRNA(lncRNA HCAL) 通过竞争性结合 miRNA-15a、miRNA-196a 或 miRNA-196b 并增加溶酶体相关跨膜蛋白 4B(LAPTM4B) 的表达来促进肝癌的发展和转移^[50]。lncRNA HOXD-AS1 竞争性结合 miRNA-130a-3p, 可防止 SOX4 被 miRNA 介导降解, 从而激活 EZH2 和基质金属蛋白酶 2(MMP2) 的表达, 并可促进 HCC 转移^[51]。LU 等^[52] 研究发现, HOXD-AS1 也能通过与 miRNA-19a 的竞争性相互作用上调 Rho GTPase 激活蛋白 11A(ARHGAP11A), 同样促进 HCC 转移。

lncRNA 也可通过 ceRNA 机制对 HCC 发展和转移发挥抑制作用。YAN 等^[53] 研究显示, lncRNA HAND2-AS1 抑制肿瘤的发生, 其高表达明显损害肝癌生存、增殖和迁移能力。HAND2-AS1 通过竞争性结合并激活 miRNA-3118, 释放 SOCS5, 阻碍 JAK-STAT 通路的信号转导, 进而抑制 HCC 细胞增殖和迁移^[54]。总之, 上述研究表明, lncRNA 以 ceRNA 的机制调控 HCC 的进展和转移。

3 总结与展望

本文基于 lncRNA 在表观遗传修饰、转录调控和转录后调控的不同水平, 阐述了 lncRNA 在 HCC 的发生、发展、转移和复发中的调控机制。细胞核中的 lncRNA 主要通过转录因子相互作用调节基因表达, 细胞质中的 lncRNA 通常作为转录后调节因子, 或者作为 ceRNA, 或者直接调节 mRNA 的稳定性。在这些调控网络中, 其中一个重要的 lncRNA 失去平衡, 通过连锁反应最终可能会影响多个 lncRNA 和不同途径的几个靶基因之间的关系。因此, 随着与 HCC 相关的新 lncRNA 的发现, 这一调节网络变得越来越复杂。此外, HCC 缺乏特异度和灵敏度均较高的检测系统和合适的治疗靶点, 目前仍然是一个重大的临床挑战, 且 HCC 目前的治疗方式, 特别是晚期 HCC 转移, 其治疗极其有限。因此, HCC 的发生、发展、转移和复发的分子机制仍有待更彻底的揭示。目前已被研究和未来将被鉴定和验证的 lncRNA 可能作为 HCC 新的诊断标志物、预后标志物和治疗靶点。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [3] LI Z, MA L, DI L, et al. MicroRNA-1271-5p alleviates the malignant development of hepatitis B virus-mediated liver cancer via binding to AQP5[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 386.
- [4] GOLABI P, FAZEL S, OTGONSUREN M, et al. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(9): e5904.
- [5] DIAN M J, LI J, ZHANG X L, et al. MST4 negatively regulates the EMT, invasion and metastasis of HCC cells by inactivating PI3K/AKT/Snail axis[J]. *J Cancer*, 2021, 12(15): 4463-4477.
- [6] SINGH S, MEHTA N, LILAN J, et al. Initiative action of tumor-associated macrophage during tumor metastasis [J]. *Biochim Open*, 2017, 4: 8-18.
- [7] MEIRELLES JUNIOR R F, SALVALAGGIO P, REZENDE M B, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(1): 149-152.
- [8] FOERSTER F, HOPPE-LOTICHIUS M, VOLLMAR J, et al. Long-term observation of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation at a European transplantation centre[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(6): 838-849.
- [9] TABRIZIAN P, JIBARA G, SHRAGER B, et al. Recurrence of hepatocellular cancer after resection: patterns, treatments, and prognosis[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(5): 947-955.
- [10] DUNHAM I, KUNDAJE A, ALDRED S F, et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74.
- [11] BEERMANN J, PICCOLI M T, VIREECK J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1297-1325.
- [12] GUTTMAN M, RINN J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339-346.
- [13] QUINODOZ S, GUTTMAN M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(11): 651-663.
- [14] MORAN V A, PERERA R J, KHALIL A M. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(14): 6391-6400.
- [15] YAN Y, HAN J, LI Z, et al. Elevated RNA expression of long non-coding HOTAIR promotes cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5125-5131.
- [16] LIAO Y, CAO W, ZHANG K, et al. Bioinformatic and integrated analysis identifies an lncRNA-miRNA-mRNA interaction mechanism in gastric adenocarcinoma [J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(6): 613-622.
- [17] HOU Y, CHEN K, LIAO R, et al. LINC01419-mediated epigenetic silencing of ZIC1 promotes metastasis in hepatocellular carcinoma through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(5): 570-587.
- [18] HUSSAIN S, TULSYAN S, DAR S A, et al. Role of epigenetics in carcinogenesis: recent advancements in anticancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, S1044-579X(21): 00193.
- [19] YE S, NI Y. lncRNA SNHG9 promotes cell proliferation, migration, and invasion in human hepatocellular carcinoma cells by increasing GSTP1 methylation, as revealed by CRISPR-dCas9 [J]. *Fronti Mol Biosci*, 2021, 8: 649976.
- [20] XU X, LOU Y, TANG J, et al. The long non-coding RNA Linc-GALH promotes hepatocellular carcinoma metastasis via epigenetically regulating Gankyrin [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 86.
- [21] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890.
- [22] MORENO-BUENO G, PORTILLO F, CANO A. Transcriptional regulation of cell polarity in EMT

- and cancer [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (55): 6958-6969.
- [23] VU T, DATTA P K. Regulation of EMT in colorectal cancer: a culprit in metastasis [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(12):171.
- [24] WEI C X, HONG W, FEI X, et al. LncRNA SOX21-AS1 is associated with progression of hepatocellular carcinoma and predicts prognosis through epigenetically silencing p21 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:137-144.
- [25] ZHANG L, YANG F, YUAN J H, et al. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3):577-586.
- [26] ARVELO F, COTTE C, SOJO F. Stem cells and cancer [J]. *Invest Clin*, 2014, 55(4):371-391.
- [27] WOODWARD W A, HILL R P. Cancer stem cells [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2016, 198:25-44.
- [28] ZHANG L, HE X, JIN T, et al. Long non-coding RNA DLX6-AS1 aggravates hepatocellular carcinoma carcinogenesis by modulating miR-203a/MMP-2 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:884-891.
- [29] WU D M, ZHENG Z H, ZHANG Y B, et al. Down-regulated lncRNA DLX6-AS1 inhibits tumorigenesis through STAT3 signaling pathway by suppressing CADM1 promoter methylation in liver cancer stem cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):237.
- [30] WANG Y, ZHU P, LUO J, et al. LncRNA HAND2-AS1 promotes liver cancer stem cell self-renewal via BMP signaling [J]. *EMBO J*, 2019, 38(17):e101110.
- [31] SHAO M, YANG Q, ZHU W, et al. LncHOXA10 drives liver TICs self-renewal and tumorigenesis via HOXA10 transcription activation [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):173.
- [32] CHEN Z, GAO Y, YAO L, et al. LncFZD6 initiates Wnt/ β -catenin and liver TIC self-renewal through BRG1-mediated FZD6 transcriptional activation [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (23): 3098-3112.
- [33] JANDURA A, KRAUSE H M. The new RNA world: growing evidence for long noncoding RNA functionality [J]. *Trends Genet*, 2017, 33 (10):665-676.
- [34] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6):904-914.
- [35] CHEN Z Z, HUANG L, WU Y H, et al. Lnc-Sox4 promotes the self-renewal of liver tumour-initiating cells through Stat3-mediated Sox4 expression [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12598.
- [36] HUANG G, JIANG H, HE Y, et al. LncMAPK6 drives MAPK6 expression and liver TIC self-renewal [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1): 105.
- [37] FU X, LIN J, QIN F, et al. LncAPC drives Wnt/ β -catenin activation and liver TIC self-renewal through EZH2 mediated APC transcriptional inhibition [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(3):408-418.
- [38] YANG Y, CHEN Q, PIAO H Y, et al. HNRNPAB-regulated lncRNA-ELF209 inhibits the malignancy of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(1):169-180.
- [39] QIU G, XIE K, JIN Z, et al. The multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3):148-154.
- [40] GUO W, LIU S, CHENG Y, et al. ICAM-1-Related noncoding RNA in cancer stem cells maintains ICAM-1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (8): 2041-2050.
- [41] ZHANG D Y, ZOU X J, CAO C H, et al. Identification and functional characterization of long non-coding RNA MIR22HG as a tumor suppressor for hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2018, 8(14):3751-3765.
- [42] MOHR A M, MOTT J L. Overview of MicroRNA biology [J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35 (1): 3-11.
- [43] TAY Y, RINN J, PANDOLFI P P. The multi-layered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505 (7483): 344-352.
- [44] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146 (3): 353-358.
- [45] GRÜLL M P, MASSÉ E. Mimicry, deception and competition: the life of competing endogenous RNAs [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, 10 (3):e1525.

- [4] GHAHRAMANI L, MINAIE M R, ARASTEH P, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: a randomized single blind clinical trial[J]. *Surgery*, 2017, 162(5): 1017.
- [5] 李静, 童莺歌, 刘玉平, 等. 活动性疼痛评估方法在加速康复外科疼痛管理中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2019, 25(8): 937-940.
- [6] 周亚梅, 王继凤, 李雯燕, 等. 癌痛管理中护理方案的构建与应用[J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(27): 100-101.
- [7] 孙颖, 王光毅, 冯莘, 等. 成年烧伤病人康复期疼痛管理方案的构建[J]. *护理研究*, 2016, 30(5): 539-544.
- [8] 王晓婷. 综合护理干预对痔疮术后患者康复及生活质量的影响研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- [9] 杨卫平, 杨文治, 李文红. 黄连软膏联合心理干预对肛周脓肿患者术后恢复情况、疼痛及情绪的影响[J]. *中国药业*, 2018, 27(6): 30-32.
- [10] 刘平. 中药熏洗联合综合护理对肛周脓肿术后疼痛患者创面愈合时间及并发症的影响[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(24): 4576-4577.
- [11] 丁姗姗, 张靖. 探讨主动关联护理在肛周脓肿术后患者疼痛控制中的应用价值研究[J]. *辽宁医学杂志*, 2019, 33(5): 75-77.
- [12] 孙幸子. Zung 自评和 Hamilton 他评焦虑抑郁量表在冠心病患者术前应用对比研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [13] 杨玄. 健康管理在急性胰腺炎患者中的初步应用研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2017.
- [14] 徐任菊, 史婷奇, 王婷婷, 等. 培训者培训模式在医院疼痛护理管理中的应用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(4): 307-310, 313.
- [15] 彭幼清. 跨文化护理理念在老年慢性心力衰竭患者自我管理中的应用进展及启示[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(10): 1117-1122.
- [16] 郑艳姬, 吕沁. 从感觉到意义: 疼痛的社会文化属性[J]. *医学与哲学*, 2019, 40(22): 7-11.
- [17] 董晶, 闫岩, 耿传营. 集束化疼痛管理对多发性骨髓瘤患者疼痛和心理状态的影响[J]. *癌症进展*, 2019, 17(23): 2863-2866.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-04-20)

(上接第 2686 页)

- [46] CHEN Z, YU C, ZHAN L, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatic carcinoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-384[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10): 2299-2309.
- [47] CHEN L, YAO H, WANG K, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates ZEB1 expression by sponging miR-143-3p and promotes hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4836-4843.
- [48] HOU Z, XU X, ZHOU L, et al. The long non-coding RNA MALAT1 promotes the migration and invasion of hepatocellular carcinoma by sponging miR-204 and releasing SIRT1 [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317718135.
- [49] LAI M C, YANG Z, ZHOU L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1810-1816.
- [50] XIE C R, WANG F, ZHANG S, et al. Long non-coding RNA HCAL facilitates the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by acting as a ceRNA of LAPT4B[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9: 440-451.
- [51] WANG H, HUO X, YANG X R, et al. STAT 3-mediated upregulation of lncRNA HOXD-AS1 as a ceRNA facilitates liver cancer metastasis by regulating SOX4[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 136.
- [52] LU S, ZHOU J, SUN Y, et al. The noncoding RNA HOXD-AS1 is a critical regulator of the metastasis and apoptosis phenotype in human hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 125.
- [53] YAN Y, LI S, WANG S, et al. Long noncoding RNA HAND2-AS1 inhibits cancer cell proliferation, migration, and invasion in esophagus squamous cell carcinoma by regulating microRNA-21[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9564-9571.
- [54] YAN D, JIN F, LIN Y. lncRNA HAND2-AS1 inhibits liver cancer cell proliferation and migration by upregulating SOCS5 to inactivate the JAK-STAT pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(2): 143-152.

(收稿日期: 2021-11-18 修回日期: 2022-03-28)