

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在非小细胞肺癌诊断及治疗中的研究进展

尹春琼 王玉明

作者单位: 655000 云南曲靖, 曲靖市第二人民医院医学检验科(尹春琼)

650101 云南昆明, 昆明医科大学第二附属医院医学检验科(王玉明)

通信作者: 尹春琼, Email: 1937403511@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.018

【摘要】 长链非编码 RNA (LncRNA) 是一种长度大于 200 个核苷酸无编码蛋白质功能的 RNA 分子。LncRNA 在表观遗传的调控、细胞周期的调控、细胞分化的调控以及剂量补偿效应中都发挥着重要作用, 因此 LncRNA 的异常表达与肺癌的发生发展密切相关, 有望成为肺癌早期诊断和治疗中有效的生物标志物。本文对 LncRNA 在非小细胞肺癌的发生发展、诊断和治疗中的研究进展进行综述, 探讨其临床应用价值。

【关键词】 长链非编码 RNA; 非小细胞肺癌; 诊断; 治疗

Research progress of long noncoding RNA in non-small cell lung cancer

Yin Chunqiong, Wang Yuming. Clinical Laboratory, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, Yunnan, China (Yin CQ); Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China (Wang YM)

Corresponding author: Yin Chunqiong, Email: 1937403511@qq.com

【Abstract】 Long noncoding RNA (LncRNA) is defined as a kind of transcripts greater than 200 nucleotides in length, that lacks significant protein-coding capacity. LncRNA plays an important role in epigenetic regulation, cell cycle regulation, cell differentiation regulation and dose compensation effect. The abnormal expression of LncRNA is closely associated with the tumor genesis and progression of lung cancer, and LncRNA may be a potential efficient biomarker for early diagnosis and treatment of lung cancer. This article reviews the research progress on the application of LncRNA in the genesis, progression, diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer, so as to discuss its application value.

【Key words】 Long noncoding RNA; Non-small cell lung cancer; Diagnosis; Treatment

据中国肿瘤登记中心数据显示, 肺癌的发病率及病死率在全球范围内均居恶性肿瘤的首位^[1], 每年约 200 万例患者死于肺癌^[2], 其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占 80% ~ 85%^[3]。我国的肺癌新发和死亡病例约占全球恶性肿瘤新发和死亡病例的 21.8% 和 27.0%, 居中等偏上水平^[4], 而云南省曲靖市是云南省肺癌较高发地区^[5]。NSCLC 根据病理特征可分为肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LAD)、大细胞癌 (large cell carcinoma, LCC) 和肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC)。LAD 和 LSCC 分别占 NSCLC 患者的约 50% 和 40%^[6]。由于疾病早期临床表现不典型和缺乏早期诊断的生物标志物, 很多患者诊断时已进入晚期, 肿瘤细胞已发生淋巴转移和远处转移, 失去最佳手术治疗时

机, 造成预后不良。因此研究 NSCLC 发生发展的机制, 获取早期诊断标志物在 NSCLC 的诊断和治疗中具有重要意义。长链非编码 RNA (LncRNA) 在肺癌的发生发展过程中发挥关键的调节作用, 有可能成为肺癌诊断及预后判断的潜在分子标志物。本文总结相关研究, 对 LncRNA 参与 NSCLC 发生发展及其在 NSCLC 诊断和治疗中的研究进展综述如下。

1 LncRNA 与肿瘤的发生发展

LncRNA 具有多样性的作用方式特点^[7], 可编码蛋白基因的上游启动子, 干扰下游基因的表达, 从而转录和介导染色质重构和组蛋白修饰而影响基因表达, 也可参与编码蛋白基因的转录, 形成互补双链, 调节相应蛋白质的活性^[8-9], 形成核酸蛋白质复合体或可作为小分子 RNA, 如微小 RNA

(microRNA, miRNA) 和 Piw 蛋白相互作用的 RNA 和肺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1) 相关小 RNA 的前体分子^[10]。LncRNA 发挥生物学功能的方式主要是通过诱饵分子、支架分子、信号分子、海绵分子等引导分子间作用而实现^[11]。

LncRNA 在 DNA 损伤修复、细胞分化发育、细胞新陈代谢、细胞凋亡调控以及细胞周期调控等方面具有重要的作用,因为 LncRNA 调控可参与 RNA 代谢的所有过程,包括染色体的修饰、转录、剪接, RNA 的运输和翻译。如果 LncRNA 在上述过程中发生失调,就会导致肿瘤细胞抵抗细胞死亡,呈现永生性。另外,信号通路的异常激活也会导致肿瘤的发生,有文献报道, LncRNA 可通过与 RNA 或蛋白质相互作用,成为肿瘤信号转导途径中的关键信号转导介质,并通过转录水平的表达促进肿瘤的发生发展^[12]。肿瘤的发生发展与 LncRNA 的作用密不可分,而对 LncRNA 的研究亦可为肿瘤诊断、治疗及控制寻求新的线索^[13]。通过对 NSCLC 患者癌组织和癌旁正常组织的检测,发现很多异常表达的 LncRNA。致癌性 LncRNA 为其中的一种,它是一种在 NSCLC 中异常上调表达的 LncRNA; 异常下调表达的 LncRNA 可归类为抑癌性 LncRNA。致癌性 LncRNA 能在细胞增殖、侵袭及转移过程中发挥作用,抑制细胞凋亡以促进肿瘤的发生发展^[8]。

2 LncRNA 在 NSCLC 诊断中的应用

LncRNA 的表达具有组织特异性,并且在体液和组织中保持稳定,体液样本中的 LncRNA 检测方便、快捷,避免了有创性的操作^[14-15],这为 LncRNA 成为新的肿瘤生物标志物奠定了坚实的基础。有研究显示,目前已经在患者的体液中检测到数种可作为候选肿瘤生物标志物的 LncRNA^[16]。

LncRNA 作为 NSCLC 特异性生物标志物的研究也在进行中,关于 LncRNA MALAT-1 在肺癌中作用的研究最为深入, NSCLC 患者外周血中 MALAT-1 的表达水平显著高于健康人群,检测敏感度及特异度分别为 56% 和 96%,其表达水平与患者生存有关^[17],鉴别 NSCLC 与非 NSCLC 的敏感度和特异度分别为 87.5% 和 94.1%^[18],提示血清 MALAT-1 检测对 NSCLC 具有较好的诊断效能。有研究显示,多种 LncRNA 在 NSCLC 中存在异常表达,包括 SNHG20^[19]和 SBF2-AS1^[20]等。这些 LncRNA 通过调控细胞增殖、凋亡和迁移,参与 NSCLC 的生长和

转移。SNHG20 在 NSCLC 患者癌组织中的表达上调,与肿瘤大小、肿瘤分期(TNM 分期)和淋巴结转移显著相关,患者生存期短,预后差,研究表明 SNHG20 可能是 NSCLC 患者的独立预后因素之一^[21]。Tian 等^[22]发现 ZFAS1 在 NSCLC 组织中表达上调,且肿瘤分化程度、TNM 分期和淋巴结转移都与其表达水平相关。P53 调控相关 LncRNA (P53 regulation associated LncRNA, LncRNA PRAL) 在肺癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织及正常组织,且 P53 的表达水平也显著降低。将 PRAL 转染到人骨髓瘤细胞(NCI-H929)和人肺癌细胞(A549)后,会促进 P53 的转录,抑制肿瘤细胞的增殖^[23]。LncRNA XLOC_008466 在 NSCLC 患者中高表达,其表达被抑制后,细胞的增殖和侵袭能力被抑制,促进细胞凋亡^[24]。NSCLC 组织中 LncRNA H19 的水平与肿瘤大小有关,肿瘤的侵袭性和转移状态与其表达水平具有相关性^[25]。LncRNA DLX6-AS1 在 NSCLC 中的表达上调可导致细胞增殖速度加快,抑制凋亡,并能增强天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)活力,上调 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达^[26]。有研究显示,肺癌组织中 DICER1-AS1 的表达高于癌旁组织,肿瘤发生发展与其高表达有强烈相关性,有助于临床对肺癌患者的诊断以及治疗^[27]。

目前研究显示, LncRNA 在多种肿瘤中高表达,在维持和促进癌症发展中发挥重要作用, LncRNA 表达水平上的差异或某些癌症类型的特异性 LncRNA 表达,可为肿瘤的诊断和治疗提供新的分子标志物^[28]。SNHG6 是 NSCLC 的一种致癌基因,其在 NSCLC 组织中表达明显升高,其高表达与 NSCLC 的恶性特征相关。SNHG6 基因表达降低明显抑制了细胞的增殖能力及 NSCLC 细胞的迁移活性。SNHG6 发挥作用通过与 miRNA 竞争性结合促进转录因子 ETS1 表达, NSCLC 的发生发展通过 miR-944 和 miR-181d-5p 调控 ETS1 信号。ETS1 增强了 WIPF1 的表达,通过与启动子和 SNHG6 结合,从而调控 ETS1 靶基因的表达(包括 WIPF1、MMP2 和 MMP9 基因)^[29]。

3 LncRNA 在 NSCLC 治疗中的应用

NSCLC 的临床分期分型对治疗方案的选择意义重大, Zhao 等^[30]采用 Affymetrix 微阵列芯片(HGU133plus2.0)分析出 72 个在 LAD 和 LSCC 患者中差异表达的 LncRNA (23 个上调和 49 个下调)。LncRNA IGF2AS 表达上调会抑制 IGF2/VEGF/bFGF 信号通路,从而抑制 NSCLC 的发生发展,这表明

IGF2AS 是一个理想的药物治疗靶点^[31]。linc-ROR 在多西他赛耐药的细胞系中表达上调,研究表明, linc-ROR 表达下降影响肺癌患者对多西他赛治疗的敏感性,从而抑制了肿瘤细胞的侵袭和扩散。这种机制可能是通过 miR-145/FSCN1 信号通路来影响上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,从而影响 LAD 患者对多西他赛的耐药性^[32]。Tang 等^[33]探讨 LncRNA 在 LAD 中表达和预后的关系发现,与 LAD 预后相关的主要为以下 5 种 LncRNA(CYP4F26P、RP11-108M12.3、RP11-38M8.1、RP11-54H7.4 和 ZNF503-AS1),在肺癌组织中高表达的为 CYP4F26P、RP11-108M12.3、RP11-38M8.1、RP11-54H7.4,低表达的为 ZNF503-AS1。

LncRNA XIST 在 NSCLC 组织中表达明显上调,抑制增殖、迁移和入侵,诱导 G₀/G₁ 期阻滞^[34]。FOXD3-AS 在肺癌中上调 LncRNA 的表达,参与基因组成性剪接和选择性剪接的为结合 SRSF1 蛋白,通过调节基因选择性剪接参与肿瘤的发生发展。SRSF1 在 LncRNA-RBP-mRNA 共表达网络图中位于关键位置,更有力地揭示了其在肺癌的发生发展中发挥重要的调控作用,有望成为肺癌免疫治疗的分子靶标。LncRNA MIAT 通过激活基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 基因以促进 NSCLC 的扩散和转移^[35]。miR-615-5p 的类似物抑制了 Gm15290 对肿瘤细胞增殖、侵袭作用的调控,故 NSCLC 治疗的关键靶点可能与 Gm15290 有关^[36]。NSCLC 患者 GAS5 在组织和细胞中表达下降、miR-135b 表达上升,由于 GAS5 的表达上升及 miR-135b 表达下降可显著降低 NSCLC 患者放疗时细胞的存活率,同时使患者放疗的敏感性增高,可通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭能力诱导其凋亡,显著抑制肿瘤的发生发展, GAS5 是 NSCLC 的抑癌因子之一^[37]。LncRNA 能通过调控相关基因的表达、信号通路的激活、细胞凋亡和细胞周期、药物的膜转运通道、自噬水平或与 miRNA 相互作用等方式调控 NSCLC 细胞的耐药性,具有成为 NSCLC 疗效及耐药的分子标记物和潜在的抗肿瘤药物靶点的前景。

4 LncRNA 在判断 NSCLC 预后中的应用

LncRNA 也可用作 NSCLC 患者判断预后的生物标志物,如 LncRNA RP11-21L23.2、GPR158-AS1、RP11-701P16.5 和 RP11-379F4.4 的表达水平与 NSCLC 患者的总生存率呈负相关。反之, LncRNA CTD-2358C21.4、RP11-94L15.2、KCNK15-AS1 和

AC104134.2 的表达水平与 NSCLC 患者的总生存率呈正相关^[38]。LncRNA 的遗传多态性与化疗敏感性相关,可能成为肺癌患者预后评估的分子诊断标志物,提高化疗疗效^[39]。差异表达的 FOXD3-AS1 对肺癌患者预后的判断起到了至关重要的作用^[40]。

5 小结

NSCLC 的发生发展与 LncRNA 在 NSCLC 细胞中异常表达密切相关, LncRNA 具有性质稳定、组织特异性高和容易提取的特点,可能成为潜在的早期诊断 NSCLC 的分子标记物。研究 LncRNA 在 NSCLC 患者组织和血液中的表达,对于研发特异性诊断标志物,提高 NSCLC 患者的早期诊断效率有重要作用。NSCLC 患者组织中的 LncRNA 对于诊断该疾病具有很强的说服力,而血浆中 LncRNA 的表达量是否与 NSCLC 患者的肿瘤状态一致还有待进一步证实。部分 LncRNA 发挥致癌作用,也有部分发挥抑癌作用, LncRNAs 在肺癌中表达升高或降低,有可能成为 NSCLC 诊断、临床分期分型及预后的潜在生物学标志物,异常表达的 LncRNA 对于 NSCLC 患者的诊断、判断疾病预后及患者生存率等方面有重要的指导作用。加深加快对 LncRNA 与肺癌相关机制的研究和探讨,对肺癌重点人群的早期筛查和诊断具有重要的应用价值。以 LncRNA 为潜在靶点开发新的抗肿瘤治疗药物、监测预后将可能成为探索抗肿瘤治疗的新策略,进一步为肺癌个体化靶向治疗提供新的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. Lancet, 2017, 389 (10066): 299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
- Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4. 2016 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14 (3): 255-264. DOI: 10.6004/jncn.2016.0031.
- 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40 (1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.01.002.
- 王宁, 尹春琼, 孙继芹, 等. 云南省曲靖市 631 例肺癌患者临床特征分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2020, 12 (1): 33-36. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.01.011.
- Zhang J, Zhu N, Chen X. A novel long noncoding RNA LINC01133 is upregulated in lung squamous cell cancer and predicts survival [J]. Tumour Biol, 2015, 36 (10): 7465-7471. DOI: 10.1007/s13277-015-3460-9.
- 原娇娇, 李敏, 常雪妮, 等. 非编码 RNA 分子标志物对脓毒症临床

- 价值的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (5): 650–653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.026.
- 8 Ricciuti B, Mencaroni C, Paglialunga L, et al. Long noncoding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy [J]. *Med Oncol*, 2016, 33 (2): 18. DOI: 10.1007/s12032-016-0731-2.
 - 9 Kunz M, Wolf B, Schulze H, et al. Non-coding RNAs in lung cancer: contribution of bioinformatics analysis to the development of non-invasive diagnostic tools [J]. *Genes (Basel)*, 2016, 8 (1): 8. DOI: 10.3390/genes8010008.
 - 10 李芸, 陈良安. 与肺癌相关的长链非编码 RNA 研究进展 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45 (2): 25–29. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.02.010.
 - 11 Peng Z, Zhang C, Duan C. Functions and mechanisms of long noncoding RNAs in lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4411–4424. DOI: 10.2147/OTT.S109549.
 - 12 Diamantopoulos MA, Tsiakanikas P, Scorilas A. Non-coding RNAs: the riddle of the transcriptome and their perspectives in cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (12): 241. DOI: 10.21037/atm.2018.06.10.
 - 13 曹晶, 刘鸣. 长链非编码 RNA 在喉癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23 (13): 2540–2543, 2548. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.13.010.
 - 14 Li Z, Guo H, Lu Y, et al. Chemotherapy with or without pemetrexed as second-line regimens for advanced non-small-cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs: a systematic review and meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3697–3703. DOI: 10.2147/OTT.S160147.
 - 15 Qiao M, Jiang T, Zhou C. Shining light on advanced NSCLC in 2017: combining immune checkpoint inhibitors [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 13): S1534–S1546. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.99.
 - 16 Reis EM, Verjovski-Almeida S. Perspectives of long non-coding RNAs in cancer diagnostics [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 32. DOI: 10.3389/fgene.2012.00032.
 - 17 宋铁峰, 袁颖, 王会琴, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2016, 32 (1): 20–28. DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.
 - 18 石婷, 高戈, 曹颖丽. 非小细胞肺癌患者血清中 MALAT1 表达水平及其临床意义 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34 (2): 114–117. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.02.09.
 - 19 Chen Z, Chen X, Chen P, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and migration by epigenetically silencing of P21 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (10): e3092. DOI: 10.1038/cddis.2017.484.
 - 20 Lyu J, Qiu M, Xia W, et al. High expression of long non-coding RNA SBF2-AS1 promotes proliferation in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 75. DOI: 10.1186/s13046-016-0352-9.
 - 21 Weber DG, Johnen G, Casjens S, 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. DOI: 10.1186/1756-0500-6-518.
 - 22 Tian FM, Meng FQ, Wang XB. Overexpression of long-noncoding RNA ZFAS1 decreases survival in human NSCLC patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (24): 5126–5131.
 - 23 Su P, Wang F, Qi B, et al. P53 Regulation-association long non-coding RNA (LncRNA PRAL) inhibits cell proliferation by regulation of P53 in human lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1751–1758. DOI: 10.12659/msm.900205.
 - 24 Yang R, Li P, Zhang G, et al. Long non-coding RNA XLOC_008466 functions as an oncogene in human non-small cell lung cancer by targeting miR-874 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42 (1): 126–136. DOI: 10.1159/000477121.
 - 25 Zhou Y, Sheng B, Xia Q, et al. Association of long non-coding RNA H19 and microRNA-21 expression with the biological features and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24 (8): 317–324. DOI: 10.1038/cgt.2017.20.
 - 26 朱多杰, 王成, 李斌, 等. 长链非编码 RNA DLX6-AS1 在非小细胞肺癌中的表达及其作用研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48 (3): 428–431, 437. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.018.
 - 27 吴翰欣, 俞建昆, 高凌, 等. 肺癌中长链非编码 RNA DICER1-AS1 的表达变化及意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40 (1): 20–23. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2019.01.005.
 - 28 何冬梅, 吴红, 高杨军, 等. 长链非编码 RNA 在肿瘤中的研究进展 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2012, 33 (2): 121–126. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9965.2012.02.003.
 - 29 Geng H, Li SX, Xu ML. Long noncoding RNA SNHG6 functions as an oncogene in non-small cell lung cancer via modulating ETS1 signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 921–930. DOI: 10.2147/OTT.S235336. eCollection 2020.
 - 30 Zhao W, Luo J, Jiao S. Comprehensive characterization of cancer subtype associated long non-coding RNAs and their clinical implications [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6591. DOI: 10.1038/srep06591.
 - 31 Zhang X, Zhang X, Hu R, et al. Prognostic implication and functional role of long noncoding RNA IGF2AS in human non-small cell lung cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 4 (10): 26113. DOI: 10.1002/jcb.26113.
 - 32 Pan Y, Chen J, Tao L, et al. Long noncoding RNA ROR regulates chemoresistance in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells via epithelial mesenchymal transition pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (20): 33144–33158. DOI: 10.18632/oncotarget.16562.
 - 33 Tang RX, Chen WJ, He RQ, et al. Identification of a RNA-Seq based prognostic signature with five lncRNAs for lung squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (31): 50761–50773. DOI: 10.18632/oncotarget.17098.
 - 34 Li C, Wan L, Liu Z, et al. Long non-coding RNA XIST promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 185–195. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.036.
 - 35 Lai IL, Yang CA, Lin PC, et al. Long noncoding RNA MIAT promotes non-small cell lung cancer proliferation and metastasis through MMP9 activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (58): 98148–98162. DOI: 10.18632/oncotarget.21465.
 - 36 Dong Y, Huo X, Sun R, et al. LncRNA Gm15290 promotes cell proliferation and invasion in non-small cell lung cancer through directly interacting with and suppressing the tumor suppressor miR-615-5p [J]. *Oncol Res*, 2017, 38 (5): 1056. DOI: 10.3727/096504017X14930316817366.
 - 37 Xue Y, Ni T, Jiang Y, et al. Long Noncoding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis and enhances radiosensitivity by suppressing miR-135b expression in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Res*, 2017, 25 (8): 1305–1316. DOI: 10.3727/096504017X14850182723737.
 - 38 Zhou M, Guo M, He D, et al. A potential signature of eight long non-coding RNAs predicts survival in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 231. DOI: 10.1186/s12967-015-0556-3.
 - 39 Gong WJ, Peng JB, Yin JY, et al. Association between well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms and platinum-based chemotherapy toxicity in Chinese patients with lung cancer [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38 (4): 581–590. DOI: 10.1038/aps.2016.164.
 - 40 王丹, 沙岩, 吴言, 等. 肺癌中 LncRNA 的表达及其与预后的相关性 [J]. 生物技术, 2018, 28 (4): 387–391. DOI: 10.16519/j.cnki.1004-311x.2018.04.0068.

(收稿日期: 2020-04-06)

(本文编辑: 邵文 张耘菲)