

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.040

长链非编码 RNA 及其与疾病相关性的研究进展 *

郭雪珂^{1,2} 周 林³ 谢 冰² 刘佳佳^{1,2} 方 杰^{2Δ} 凌秀凤^{3Δ}

(1 江苏大学医学院 江苏 镇江 212000;

2 江苏大学附属医院妇科 江苏 镇江 212000; 3 南京医科大学附属医院生殖中心 江苏 南京 210000)

摘要:人类基因组中,用于蛋白质编码的核酸序列约占 1.5%,另外 98.5%的非蛋白编码基因被视为“噪音”序列,并未引起人们的注意。随着测序技术的发展,人们发现大部分的基因被转录成 RNA,其中多数为长度大于 200nt 且不编码蛋白质的长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA),其作用机制包括支架分子、引导分子等,广泛参与细胞发育、增殖及迁移过程,且其水平的改变又与肿瘤、代谢性疾病等相关。本文主要对 lncRNA 的分类、作用机制及涉及的疾病等进行综述,为进一步研究 lncRNA 的功能机制奠定基础。

关键词:长链非编码 RNA; 结构特征; 作用机制; 生物学功能

中图分类号:Q75; Q78 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)01-185-04

The Development of Long non-coding RNA and its Association with Disease*

GUO Xue-ke^{1,2}, ZHOU Lin³, XIE Bing², LIU Jia-jia^{1,2}, FANG Jie^{2Δ}, LING Xiu-feng^{3Δ}

(1 Medical school, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212000, China;

2 Affiliated Hospital of Jiangsu University Gynecology, Zhenjiang, Jiangsu, 212000, China;

3 Nanjing Medical University Affiliated Maternity Hospital Reproductive Center, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT: In the human genome, only 1.5 % of them are used for protein coding, while the another 98.5 % are considered to be “noise” sequence. With the development of sequencing technology, most of the transcriptional RNAs are long non-coding RNA (lncRNA) that were longer than 200 nucleotides and did not encode proteins. The functional mechanism include Molecular scaffolds, Guides and so on, widely involved in cell growth, proliferation and migration process, and the level of change is associated with tumor and metabolic diseases. This review summarizes the classification, the functional mechanism and the diseases involved of lncRNA, providing the foundation for researchers in future study in lncRNA.

Key words: Long non-coding RNA; Architectural feature; Mechanism; Biological function

Chinese Library Classification(CLC): Q75; Q78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)01-185-04

前言

长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)的概念由日本科学家在 2002 年小鼠全长 cDNA 文库的大规模测序中首次提出。既往微小 RNA(microRNA)、小干扰 RNA(siRNA)等非编码 RNA 受到广泛关注及研究。近年来,随着二代测序技术的广泛应用,lncRNA 的神秘面纱也逐渐被揭开。lncRNA 组织表达谱广泛,物种间序列保守性低,具有的功能多种多样,主要参与 X 染色体失活、染色质重塑、组蛋白修饰、转录水平及转录后调控等。lncRNA 表达水平的改变与多种疾病如肿瘤、自身免疫性疾病及代谢性疾病等相关,研究 lncRNA 在疾病发生发展过程中的作用机制,将为临床疾病诊断和治疗打下基础。本文结合国内外 lncRNA 的研究现状及其在细胞增殖分化中的作用,对 lncRNA 及其与人类疾病的相关性进行综述。

1 lncRNA 的定义及结构分类

lncRNA 转录长度大于 200 nt 且没有开放阅读框。根据其基因的相对位置进一步分为不同类型:长链的插入式非编码 RNA,又称为基因间长链非编码 RNA(Long intergenic lncRNA, lincRNA);含量最多的内含子 lncRNA(Intragenic lncRNA);与蛋白编码基因重叠,并在同一条 DNA 链的正义 lncRNA(Sense lncRNA),位于其反义链的反义 lncRNA(Antisense lncRNA),转录起始位点在距临近蛋白编码基因小于 1 kb 且转录方向通常相反的双向 lncRNA(Bidirectional lncRNA);因编码基因突变失去编码能力的假基因,如 Xist 已被证实是由蛋白编码基因 Lnx3 经历假基因化及不同转座子重复单元整合而来^[1]。

lncRNA 大部分在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录而成,并含有多聚腺苷酸信号^[2],启动子区域保守性较高,大都含有

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(31401225);镇江市卫生科技重点项目(SHW2016001)

作者简介:郭雪珂(1992-),硕士研究生,研究方向:妇科,电话:18251829616, E-mail: jsdxgkx_2017@163.com

Δ 通讯作者:方杰(1969-),博士,主任医师,研究方向:妇产科,电话:18652883636, E-mail: fangjie070@163.com;

凌秀凤(1969-),博士,主任医师,研究方向:生殖医学,电话:13505173488, E-mail: lingxiufeng_njfy@163.com

(收稿日期:2018-02-24 接受日期:2018-03-18)

‘K4-K36’结构域^[3]。其二级结构包括:①双茎环结构,与染色质修饰酶类反式结合,在染色质重构中发挥重要作用。如 lncRNA HOTAIR 的 5’端双茎环结构结合 PRC2,3’端结合 LSD1,影响 H3K4 的去甲基化^[4]。②3’末端的三叶草结构, lncRNA MALAT1 和 Neat1,通过 3’末端的类似三叶草结构招募 RNase P(与 tRNA 分子成熟有关),分别与核斑点及核副斑点的形成有关^[5]。③类固醇激素受体活化中的二级结构, SRA 通过其二级螺旋结构共激活多个类固醇激素受体,并和多种蛋白相互作用,起到脚手架作用^[6]。LncRNA 的三级结构至今尚未确定,但其结构与 RNase P、端粒酶 RNA 或 I 类和 II 类内含子相似,譬如一些 lncRNA 结构分散,没有一个紧密核心,可能含有几个不同蛋白结合位点,作为具有柔韧性的绳索结构,该结构与端粒酶 RNA 类似^[7]。

2 作用机制

LncRNA 多数位于细胞核,作用机制多样,参与表观遗传修饰、转录、调控^[8],而胞质中 lncRNA 的功能局限于转录后的调节,通过影响 mRNA 稳定性和蛋白质状态发挥作用。LncRNA 的功能机制大致分为四大类。①支架分子: lncRNA 通过与 DNA、RNA、蛋白质相互作用形成复合体,调节转录。如 lncRNA HOTAIR 结合 PRC2 和 LSD1/CoREST/REST 复合物发挥去甲基作用^[4]。②引导分子: lncRNA 初级核苷酸序列通过直接碱基配对结合到特定基因区域,引导特殊蛋白或组装成的脚手架到达它们到不了的位置。③增强子:大部分 lncRNA 通过 CIS 通路起到类似增强子的作用,如 lncRNA ncRNA-activating 通过与转录调节激活复合体相互作用影响染色体的定位及酶活性^[9];另外通过 tans 通路发挥作用的 lncRNA-CSR,与远程 RNA 相互作用促进增强子区域的染色体循环调节等^[10]。④分子诱饵: lncRNA 通过竞争结合胞内其他分子,如 miRNAs 或蛋白质等来阻止它们作用于目标活性位点,也称为内源性竞争 RNAs(Competing endogenous RNAs, ceRNAs)^[11,12]。在胞质中, lncRNA MD1 抑制两个重要的 miRNA(miR-133, miR-135),进而在肌细胞分化过程中调节肌原祖细胞^[13]。类似的, ceRNAs GAS5 作用于糖皮质激素受体并阻止其与目标元件结合^[14]。在转录后水平, lncRNA 和 snoRNA 与转录因子 FOX2 相互作用来改变剪接模式^[15];紫外损伤诱导的 lncRNA GADD7 与转录抑制物 TDP-43 结合,导致胞质中 CDK6-mRNA 的降解^[16]。

3 LncRNA 的生物学功能

3.1 LncRNA 与基因印记

基因组印记主要通过富含 CpG 双核苷酸的差异性甲基化区域(Differentially Methylated Region, DMR)控制表达,使来自父母双方的等位基因受到甲基化、乙酰化等表观遗传修饰,导致子代只表达父源或母源的等位基因。H19 是最早发现的母源表达 lncRNA,在胚胎发育期, H19 与 MBD1 结合靶向作用于 DMR、Igf2、Slc38a4 以及 Peg1 沉默^[17]。另外, Kcnq1ot1 可通过基因反向互补,特异性沉默 KCNQ1 的表达,并通过与 PRC 和组蛋白乙酰基转移酶相互作用抑制临近基因表达^[18-20]。LncRNA Air 可通过限制 RNA 聚合酶 II 与 Igf2r 启动子的结合来抑制 Igf2r 基因的表达^[21]。

3.2 LncRNA 与染色体剂量补偿

女性的一条 X 染色体经历剂量补偿机制受到抑制,称为 X 染色体失活(X-chromosome inactivation, XCI)^[22]。Xist 由 Xic 转录,长度为 17kb, Tsix 是 Xist 的反义转录物,两者共同作用,调节 X 染色体活性^[23]。Xist 的重复单元 A 招募 PRC2 形成 Xist-PRC2 功能性复合物,重复单元 C 招募 YY1,并通过 YY1 使 Xist-PRC2 复合物靶向作用于 X 拟失活染色体 H3K27 位点,使其发生三甲基化,介导相关基因沉默^[24]。LncRNA XACT,只在 PSCs 中的活性 X 染色体中表达,保护 X 染色体避免失活^[25]。

3.3 LncRNA 与组织细胞分化

LncRNA 功能多样,涉及配子发生、胚胎形成、组织细胞分化等重要生物学过程。研究发现 lncRNA Neat 可影响雌性配子的形成,因 Neat 敲除小鼠黄体分泌孕激素减弱,生殖功能下降^[26]。不仅如此,在雄性小鼠中 lncRNA HongrES2 特异表达于附睾尾部,被剪切为 23bp 类似 miRNA 的小 RNA mil-hongrES2,抑制附睾特异性蛋白 CES7 的表达,并增强其胆固醇酯酶活性,过表达后阻碍精子获能^[27]。胚胎形成后, lncRNA 通过调节 OCT4、NANOG、染色体修饰因子等影响胚胎的全能性及组织分化。如 lncRNA TUNA 与核糖核蛋白及核仁素形成复合体,并引导其作用于 Nanog、Sox2 和 Fgf4, TUNA 的敲除将下调全能性因子的表达水平并抑制胚胎干细胞的自我更新及分化能力^[28],并参与全能性诱导过程。LncRNA RoR 可作为 miRNA“海绵”下调体内 miR145 的表达水平,阻断其对 Oct4、Sox2 和 Nanog 的依赖性抑制作用,促进干细胞的分化^[29]。同时, lncRNA 也参与后期胎儿发展和细胞分化。鼠类特异的 lncRNA Bvht 通过与组蛋白修饰因子 PRC2 相互作用影响 MesP1 的表达,进而控制中胚层前体细胞向心肌细胞分化^[30]。LncRNA 对成体干细胞多能状态的维持也至关重要,研究发现, lncRNA Xist 可维持造血干细胞活性^[31]; PU.1 基因的反义 lncRNA 结合其 mRNA 形成 mRNA/lncRNA 二聚体抑制其翻译,促进前脂肪细胞的分化成熟^[32]。综上可知, lncRNA 在配子形成、胚胎发展、细胞分化、干细胞维持等过程中都发挥着重要的作用。

3.4 LncRNA 与肿瘤

LncRNA 在肿瘤中的作用日渐清晰,根据其在肿瘤发生、发展中的作用,可分为促进和抑制两种类型。有促癌作用的 lncRNA 包括 HOTAIR、CCAT1、HULC、PVT1、OVAL、H19 等;有抑癌作用的 lncRNA 包括 GAS5、MEG3 等。肿瘤类型不同, lncRNA 的表达也不同。CCAT1 在结肠癌组织中显著高表达,表达水平受癌基因 c-Myc 调节,与患者的临床分期、淋巴结转移和术后生存时间密切相关^[33]; PVT1 位于染色体 8q24.21 位点,与 MYC 位置接近,其表达的同源特异效应与多种肿瘤相关,过表达 PVT1 在胰腺癌患者中与不良预后相关,并有望与 HOTAIR 一起成为胰腺癌早期诊断分子标记物^[34]; OVAL 在浆液性卵巢癌和 I 型子宫内膜癌中过表达,通过上调 p53 基因发挥促癌作用^[35],而 MEG3 的过表达能够抑制 Notch 信号通路,进而抑制子宫内膜癌细胞的增殖^[36]。LncRNA 不仅参与肿瘤的发生发展过程,还与肿瘤的预后密切相关。骨肉瘤患者中 HULC 高表达者生存时间明显缩短^[37],不同类型的胃癌 lncRNA 的差异表达也不尽相同。此外, lncRNA 在肿瘤耐药中也发挥重要作用。HOTAIR 能够通过抑制 p21 蛋白的合成而增强腺

癌细胞的顺铂耐药性^[38];PVT1 可以通过调控 NER 修复途径的关键蛋白 ERCC1 和 DDB2 的表达调节顺铂诱导的 DNA 损伤修复,最终影响细胞对顺铂药物的敏感性^[39];LncRNA MVIH 可作为吉西他滨耐药的标志物^[40]。综上可知,LncRNA 在多种肿瘤组织中异常表达,广泛参与肿瘤的增殖、迁移、侵袭等过程,并有望成为肿瘤的诊断及化疗预后指标。

3.5 LncRNA 与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是指机体免疫系统对自身细胞组织发生免疫应答而造成细胞破坏或组织损伤并出现临床症状,如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)、银屑病和克罗恩病(CD)等,该类疾病多为原发,病程长,危害大,既往诊断主要依靠临床表现及一些自身抗体如类风湿因子、抗环瓜氨酸肽等,但此类抗体的针对性差、精确度低。近年来,随着全基因组关联研究 GWAS(Genome-wide association studies)的广泛开展,大量与自身免疫性疾病相关的 lncRNA 被发现,因其可作为自身免疫病的预测指标或治疗靶标而被广泛关注。如活化的 NFAT1 与 SLE 的活动指数呈正相关,沉默 NFAT1 的表达可抑制 p38/MAPK 通路,从而下调 IL-6、CXCL-10 等细胞因子的分泌水平,并有望成为 SLE 活动期标志^[41];C5T1 lncRNA 在 RA 滑膜成纤维细胞中的表达水平与补体 C5 呈正相关,提示其可能通过调控 RA 相关基因 C5 的表达促进 RA 发展^[42];LncRNA DQ786243 通过影响 CREB 和 Foxp3 的表达调节 Treg 的功能,进而影响 CD 的严重程度^[43]。由此 lncRNA 可参与自身免疫性疾病的发生发展过程,并对疾病的诊治有一定的参考价值。

3.6 LncRNA 与其它疾病

大量研究表明,LncRNA 功能丰富,参与疾病多样,如神经退行性疾病、心血管疾病、内分泌疾病及关节软骨损伤修复等。LncRNA 失调是许多复杂疾病的一个重要特征。如 lncRNA MIAT 调控糖尿病视网膜病变过程,MIAT 敲降可减少病变过程中的内皮细胞凋亡和血管泄漏,进而阻碍促炎因子上调,缓解视网膜血管损害^[44];LncRNA BC200 及 BACE1 基因的反义链 BACE1-AS 表达升高与阿尔茨海默病的发生或发展密切相关以及 Prader-Willi 综合征(PWS)中 HBII-85/SNORD116 的缺失^[45-47]。这些异常表达的基因也许可成为疾病的诊疗靶点。此外,与亨廷顿病及许多癌症密切相关的 lncRNA MEG3 是一个印记基因,最近发现其在人类 β 细胞中的表达丰度是 α 细胞的 20 倍,且与正常人相比,在 II 型糖尿病患者胰岛中的表达丰度显著偏低^[48]。近年来,研究发现 lncRNA DANCER 在调控间充质干细胞向软骨分化过程中或断裂为某种 miRNA 或作为 miRNA 的内源性竞争因子发挥重要作用^[49]。

4 小结与展望

LncRNA 作为真核生物转录的重要产物,数量庞大,种类丰富,参与调控基因表达等多种生物学过程。LncRNA 通过二、三级结构参与基因印记、染色质重塑、细胞周期调控及分化发育等重要调控过程,并与癌症、自身免疫性疾病及代谢性疾病息息相关,但因 lncRNA 的表达丰度低、水平易受环境影响等因素,导致目前具有明确生物学功能的不到 100 条。加之研究手段受限,如 RNA 高级结构预测困难、RIP-seq 技术成功率和敏感度低等,增加了其在疾病发生发展过程中机制探讨的难

度。因此对 lncRNA 及其功能的研究仅仅是冰山一角。

随着测序技术如 Microarray 芯片杂交、高通量筛查、新一代高通量测序等的迅猛发展,人们将能够更快更有效率地发现那些具有重要调控功能的 lncRNA,结合生物信息学方法设计具有高级结构的 lncRNA,研究它们在病变过程中发挥的关键作用,解析与疾病发生之间的因果关系及作用机制,将有助于进一步分析目前困扰整个人类的肿瘤、内分泌及代谢性疾病等的发生发展过程,从而为疾病的早期诊断和治疗提供新思路,并有望成为新的预后相关标记物和药物治疗的靶点。

参考文献(References)

- [1] Elisaphenko EA, Kolesnikov NN, Shevchenko AI, et al. A dual origin of the Xist gene from a protein-coding gene and a set of transposable elements[J]. PLoS One, 2008, 3(6): e2521
- [2] Pagano A, Castelnuovo M, Tortelli F, et al. New small nuclear RNA gene-like transcriptional units as sources of regulatory transcripts[J]. Plos Genetics, 2007, 3(2): 174-184
- [3] Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. Genes Dev, 2011, 25(18): 1915-1927
- [4] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076
- [5] Beniaminov A, Westhof E, Krol A. Distinctive structures between chimpanzee and human in a brain noncoding RNA [J]. Rna, 2008, 14(7): 1270-1275
- [6] McKay DB, Xi L, Barthel KK, et al. Structure and function of steroid receptor RNA activator protein, the proposed partner of SRA noncoding RNA[J]. J Mol Biol, 2014, 426(8): 1766-1785
- [7] Reiter NJ, Osterman A, Torres-Larios A, et al. Structure of a bacterial ribonuclease P holoenzyme in complex with tRNA [J]. Nature, 2010, 468(7325): 784-789
- [8] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms [J]. Cell, 2013, 154(1): 26-46
- [9] Lai F, Orom UA, Cesarini M, et al. Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription [J]. Nature, 2013, 494(7438): 497-501
- [10] Pefanis E, Wang JG, Rothschild G, et al. RNA Exosome-Regulated Long Non-Coding RNA Transcription Controls Super-Enhancer Activity[J]. Cell, 2015, 161(4): 774-789
- [11] Wang Y, Xu ZY, Jiang JF, et al. Endogenous miRNA Sponge lincRNA-RoR Regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in Human Embryonic Stem Cell Self-Renewal[J]. Developmental Cell, 2013, 25(1): 69-80
- [12] Johnsson P, Lipovich L, Grander D, et al. Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function [J]. Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects, 2014, 1840(3): 1063-1071
- [13] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A Long Noncoding RNA Controls Muscle Differentiation by Functioning as a Competing Endogenous RNA[J]. Cell, 2011, 147(2): 358-369
- [14] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor[J]. Sci Signal, 2010, 3(107): ra8

- [15] Yin QF, Yang L, Zhang Y, et al. Long Noncoding RNAs with snoRNA Ends[J]. *Molecular Cell*, 2012, 48(2): 219-230
- [16] Liu XF, Li D, Zhang WM, et al. Long non-coding RNA gadd7 interacts with TDP-43 and regulates Cdk6 mRNA decay [J]. *Embo Journal*, 2012, 31(23): 4415-4427
- [17] Monnier P, Martinet C, Pontis J, et al. H19 lncRNA controls gene expression of the Imprinted Gene Network by recruiting MBD1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(51): 20693-20698
- [18] Kanduri C. Kcnq1ot1: a chromatin regulatory RNA[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(4): 343-350
- [19] Magistri M, Faghihi MA, St Laurent G, 3rd, et al. Regulation of chromatin structure by long noncoding RNAs: focus on natural antisense transcripts[J]. *Trends Genet*, 2012, 28(8): 389-396
- [20] Otte AP, Kwaks TH. Gene repression by Polycomb group protein complexes: a distinct complex for every occasion?[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(5): 448-454
- [21] Barlow DP, Bartolomei MS. Genomic imprinting in mammals[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(2)
- [22] Gendrel AV, Heard E. Fifty years of X-inactivation research [J]. *Development*, 2011, 138(23): 5049-5055
- [23] Arthold S, Kurowski A, Wutz A. Mechanistic insights into chromosome-wide silencing in X inactivation [J]. *Human Genetics*, 2011, 130(2): 295-305
- [24] Jeon Y, Lee JT. YY1 Tethers Xist RNA to the Inactive X Nucleation Center[J]. *Cell*, 2011, 146(1): 119-133
- [25] Vallot C, Huret C, Lesecque Y, et al. XACT, a long noncoding transcript coating the active X chromosome in human pluripotent cells [J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(3): 239-241
- [26] Nakagawa S, Shimada M, Yanaka K, et al. The lncRNA Neat1 is required for corpus luteum formation and the establishment of pregnancy in a subpopulation of mice[J]. *Development*, 2014, 141(23): 4618-4627
- [27] Ni MJ, Hu ZH, Liu Q, et al. Identification and characterization of a novel non-coding RNA involved in sperm maturation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26053
- [28] Lin N, Chang KY, Li Z, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(6): 1005-1019
- [29] Wang Y, Xu Z, Jiang J, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal[J]. *Dev Cell*, 2013, 25(1): 69-80
- [30] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment [J]. *Cell*, 2013, 152(3): 570-583
- [31] Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, et al. Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 727-742
- [32] Pang WJ, Lin LG, Xiong Y, et al. Knockdown of PU.1 AS lncRNA inhibits adipogenesis through enhancing PU.1 mRNA translation [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(11): 2500-2512
- [33] He X, Tan X, Wang X, et al. C-Myc-activated long noncoding RNA CCAT1 promotes colon cancer cell proliferation and invasion [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12181-12188
- [34] Xie Z, Chen X, Li J, et al. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25408-25419
- [35] Akrami R, Jacobsen A, Hoell J, et al. Comprehensive analysis of long non-coding RNAs in ovarian cancer reveals global patterns and targeted DNA amplification[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80306
- [36] Guo Q, Qian Z, Yan D, et al. LncRNA-MEG3 inhibits cell proliferation of endometrial carcinoma by repressing Notch signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 589-594
- [37] Sun XH, Yang LB, Geng XL, et al. Increased expression of lncRNA HULC indicates a poor prognosis and promotes cell metastasis in osteosarcoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2994-3000
- [38] Liu Z, Sun M, Lu K, et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of p21 (WAF1/CIP1) expression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77293
- [39] Huang Hai-jiao, XieLuo Yi-jun, Zhu Yan-mei, et al. Possible mechanism of lncRNA-PVT1 on cisplatin-induced DNA damage and repair [J]. *Journal of Guangdong Medical College*, 2016, 34 (06): 572-577
- [40] Wang Li-wen, Shen Xiao-jie, Lin Shan. Research on the correlation between lncRNA MVIH and Gemcitabine Resistance [J]. *Chongqing edicine*, 2017, 46(07): 946-948
- [41] Zhang F, Wu L, Qian J, et al. Identification of the long noncoding RNA NEAT1 as a novel inflammatory regulator acting through MAPK pathway in human lupus[J]. *J Autoimmun*, 2016, 75: 96-104
- [42] Messemaker TC, Frank-Bertoncelj M, Marques RB, et al. A novel long non-coding RNA in the rheumatoid arthritis risk locus TRAF1-C5 influences C5 mRNA levels[J]. *Genes Immun*, 2016, 17(2): 85-92
- [43] Qiao YQ, Huang ML, Xu AT, et al. LncRNA DQ786243 affects Treg related CREB and Foxp3 expression in Crohn's disease [J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 87
- [44] Yan BA, Yao J, Liu JY, et al. lncRNA-MIAT Regulates Microvascular Dysfunction by Functioning as a Competing Endogenous RNA [J]. *Circulation Research*, 2015, 116(7): 1143-1156
- [45] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase[J]. *Nature Medicine*, 2008, 14(7): 723-730
- [46] Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(25): 10679-10684
- [47] Powell WT, Coulson RL, Crary FK, et al. A Prader-Willi locus lncRNA cloud modulates diurnal genes and energy expenditure [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(21): 4318-4328
- [48] You L, Wang N, Yin D, et al. Downregulation of Long Noncoding RNA Meg3 Affects Insulin Synthesis and Secretion in Mouse Pancreatic Beta Cells[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(4): 852-862
- [49] Zhang Pin, Yang Chao, Zhao Jian-ning, et al. Research progress on functional mechanisms of lncRNA DNACR on articular cartilage injury and repair [J]. *E-Journal of Translational Medicine*, 2017, 4(3): 62-65