

· 论 著 ·

长链非编码 RNAs MEG3 和 GAS5 在胃癌组织中的表达及其与预后的关系

孟菲菲¹, 司君利², 解祥军¹, 刘璐³, 亓玉琴¹, 吕梅¹

1. 青岛大学附属青岛市市立医院消化内科, 山东 青岛 266011;

2. 青岛大学附属青岛市市立医院急诊科, 山东 青岛 266011;

3. 中国海洋大学医药学院海洋药物国家重点实验室, 山东 青岛 266011

摘要: **目的** 研究长链非编码 RNAs(lncRNAs)母系表达基因 3(MEG3)、生长特异抑制物 5(GAS5)在胃癌组织中的表达及其与预后的关系,并进一步探讨 MEG3 与凋亡相关蛋白 P53、MDM2 的相关性。**方法** 收集 2012 年 9 月至 2013 年 6 月手术治疗的胃癌切除标本(包括癌组织及对应的远端正常组织)55 例,采用实时定量聚合酶链反应 qRT-PCR 检测胃癌组织中 MEG3、GAS5 的表达水平(以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示基因相对表达量),并分析其与临床病理参数的关系;Western blot 法检测胃癌中 P53、MDM2 蛋白的相对表达水平,并分析其与 MEG3 的相关性。**结果** (1)MEG3 在胃癌组织的相对表达水平(7.98 ± 0.19)低于正常组织($9.47 \pm 0.18, P < 0.01$)。GAS5 在胃癌组织的相对表达水平(4.03 ± 0.18)低于正常组织($6.06 \pm 0.18, P < 0.01$)。MEG3、GAS5 相对表达水平与年龄、性别、肿瘤大小无相关性,与分化程度、是否淋巴结转移、TNM 分期有关($P < 0.05, P < 0.01$)。(2)P53 蛋白在胃癌组织中的相对表达水平(0.1855 ± 0.0147)低于正常组织(0.2587 ± 0.0185),MDM2 蛋白在胃癌组织中的相对表达水平(0.2951 ± 0.0168)高于正常组织(0.1955 ± 0.0151),差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。(3)癌组织中 MEG3 的表达水平与 P53 蛋白水平呈正相关($r = 0.591, P < 0.01$),而与 MDM2 蛋白水平呈负相关($r = -0.346, P < 0.05$)。(4)MEG3、GAS5 高表达者较低表达者中位生存期明显延长(P 均 < 0.01)。**结论** MEG3、GAS5 基因在胃癌发生发展过程中起抑癌基因的作用,MEG3 可通过 p53 途径发挥抑癌作用。检测 MEG3、GAS5 基因的表达水平对判断胃癌预后有一定价值。

关键词: 胃癌;长链非编码核糖核酸;母系表达基因 3;生长特异抑制物 5;P53 蛋白;MDM2 蛋白;抑癌基因;凋亡相关蛋白;实时荧光定量聚合酶链反应

中图分类号: R 735.2 R 394 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2016)11-1449-05

Expressions of long no-coding RNAs MEG3, GAS5 in gastric cancer tissues and their association with prognosis of gastric cancer patients

MENG Fei-fei*, SI Jun-li, XIE Xiang-jun, LIU Lu, QI Yu-qin, LYU Mei

* Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University,

Qingdao, Shandong 266011, China

Corresponding author: QI Yu-qin, E-mail: 17854299805@163.com

Abstract: Objective To investigate the expressions of long non-coding RNAs (lncRNAs) maternally expressed gene 3 (MEG3) and growth arrest-specific 5 (GAS5) in gastric cancer tissues and their relationships with the prognosis and explore the associations of MEG3 with apoptosis-related proteins P53 and MDM2 further. **Methods** The specimens of surgical resection from 55 gastric cancer patients including cancer tissues and corresponding distal normal tissues between September 2012 and June 2013 were collected. The real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels of MEG3 and GAS5 (represented by $2^{-\Delta\Delta Ct}$), and the associations of their expression levels with clinical pathological parameters were analyzed. Western blot method was used to detect relative expression levels of P53 and MDM2 proteins, and the correlations of their expression levels with MEG3 were analyzed. **Results** The relative expression levels of MEG3 and GAS5 in gastric cancer tissues were all significantly lower than those in normal tissues [(7.98 ± 0.19) vs (9.47 ± 0.18) , (4.03 ± 0.18) vs (6.06 ± 0.18) , all $P < 0.01$]. The relative expression

levels of MEG3 and GAS5 were not correlated with age, sex, tumor size but were significantly correlated with tumor' differentiation degree, lymph node metastasis, TNM staging ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The relative expression level of P53 protein in gastric cancer tissues was significantly lower than that in normal tissues [(0.1855 ± 0.0147) vs (0.2587 ± 0.0185) , $P < 0.01$], and the relative expression level of MDM2 protein in gastric cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues [(0.2951 ± 0.0168) vs (0.1955 ± 0.0151) , $P < 0.01$]. The expression level of MEG3 in cancer tissues was positively correlated with P53 protein ($r = 0.591$, $P < 0.01$), but the expression level of MEG3 was negatively correlated with MDM2 protein ($r = -0.346$, $P < 0.05$). The median survival times in patients with high-expressions of MEG3 and GAS5 were significantly prolonged compared with the patients with low-expressions of MEG3 and GAS5 (all $P < 0.01$).

Conclusions MEG3 and GAS5 gene play the role of anti-oncogene in the occurring and development process of gastric cancer, and the effect of cancer-inhibition of MEG3 may be through p53 pathway. Detecting the expression levels of MEG3 and GAS5 gene has a certain value for judging the prognosis of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Long non-coding ribonucleic acid; Maternally expressed gene 3; Growth arrest-specific 5; P53 protein; MDM2 protein; Anti-oncogene; Apoptosis-related protein; Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction

胃癌位居消化道恶性肿瘤之首,其病死率占恶性肿瘤病死率的第二位^[1]。由于症状缺乏特异性,早期诊断困难,确诊时多已属中晚期,其5年生存率仍较低。因此,寻找有效的早期诊断、靶向治疗及预后判断标志物一直是研究的热点。

近年来研究发现,长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 在肿瘤的发生发展过程中起重要作用,其在表观遗传、转录以及转录后水平广泛参与基因表达调控。进一步研究证实,某些 lncRNAs 在正常组织与相应的肿瘤组织中的表达存在显著差异,特异性表达的 lncRNAs 可作为某些恶性肿瘤的预测因子^[2]。母系表达基因 3 (MEG3) 是第一个被发现具有肿瘤抑制功能的 lncRNAs。报道提示,MEG3 在乳腺癌、肝癌、肺癌和前列腺癌等多种肿瘤细胞系表达下调或缺失^[3-5]。生长特异抑制物 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 也是近年来发现的具有肿瘤抑制功能的 lncRNA, 已有研究表明,其在前列腺癌、肾透明细胞癌、乳腺癌中表达下调,推测其为潜在的肿瘤抑制基因^[6-8]。以上两种基因在胃癌中的表达及作用鲜有报道。

本研究采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法检测 MEG3、GAS5 基因在胃癌组织及正常组织中的表达,分析其与临床病理参数之间的关系,并进一步采用蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测胃癌及正常组织中 P53、MDM2 蛋白的表达,分析其与 MEG3 的相关性,旨在探讨其作为胃癌靶向治疗及预后判断标志物的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 9 月至 2013 年 6 月青岛市市立医院普外科行手术治疗的胃癌切除标本 55

例,标本均经病理科两位以上资深医师证实,术前均未接受任何化疗、放疗或生物治疗,且手术中均进行了局部淋巴结的清扫。55 例标本均分为胃癌及配对的手术切缘正常组织 (距离肿瘤边缘 5 cm 以上),将胃癌手术切除标本立即置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,用于 qRT-PCR 及 Western blot 检测。随访从术后开始截止至 2015 年 12 月 31 日。

1.2 主要试剂和仪器 cDNA 合成试剂盒、PCR 试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒均购于美国 BIOMIGA 公司。P53 抗体、MDM2 抗体、GAPDH 抗体购于美国 AbSci 公司。羊抗兔 IgG 购于康为世纪公司。Light-Cycler96 荧光定量 PCR 仪 (瑞士罗氏公司)。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR 取 100 mg 的冻存组织置于研磨器中,加入 1 ml Trizol,将研磨器放置于液氮中磨成粉末状,静置 5 min 后提取总 RNA。取 5 μl 总 RNA 进行琼脂糖凝胶电泳以检测其完整性。逆转录按照 BIOMIGA 公司逆转录试剂盒说明书合成 cDNA, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。qRT-PCR 按照 BIOMIGA 公司的 SYBR Green I 说明书配制反应体系。取 cDNA 进行 qRT-PCR,定量 PCR 条件如下: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 min 共 40 个循环,每个样品设置 3 个复孔。qRT-PCR 引物序列如表 1^[9-10]。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	序列
MEG3	F:5'-ATC ATC CGT CCA CCT CCT TGT CTT C-3' R:5'-GTA TGA GCA TAG CAA AGG TCA GGG C-3'
GAS5	F:5'-CTT CTG GGC TCA AGT GAT CCT-3' R:5'-TTG TGC CAT GAG ACT CCA TCA G-3'
GAPDH	F:5'-GAA GGT CGG AGT CAA CGG ATT-3' R:5'-CGC TCC TGG AAG ATG GTG AT-3'

1.3.2 Western blot 取 RIPA 裂解液裂解组织,用匀浆器匀浆化处理,提取总蛋白,BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度,取 70 μg 蛋白样品进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳。将电泳后的蛋白转移至 PVDF 膜,封闭液封闭(4 ℃ 过夜),用 P53 兔多克隆抗体(1:200)、MDM2 兔多克隆抗体(1:200)和 GAPDH 兔多克隆抗体(1:2 000)孵育,室温摇床轻摇 3 h, TBST 洗涤 3 次(10 min/次)后,再分别用辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(1:2 000)室温孵育 2 h, TBST 洗涤 3 次(10 min/次),最后用化学发光显色剂显影并观察结果。

1.3.3 qRT-PCR 结果判定 $\Delta Ct = \text{样本 Ct 均值} - \text{内参 Ct 均值}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct - (\text{随机阴性对照样品 Ct 均值} - \text{该样品内参 Ct 均值})$, 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示样品中目的基因相对表达量。

1.3.4 Western blot 结果判断 应用 Quantity one 图像分析软件对 Western blot 杂交条带进行密度扫描,以 P53 及 MDM2 条带灰度值与 GAPDH 条带灰度值比值表示各组织中 P53 及 MDM2 相对表达水平(灰度值为条带密度值及面积值的乘积)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。MEG3 与 P53、MDM2 表达的相关性用 Pearson 相关性分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析,组间比较采用 Log-rank 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MEG3、GAS5 表达水平及其与临床病理特征的关系 MEG3 在胃癌组织、正常组织中的表达水平分别为 (7.98 ± 0.19) 、 (9.47 ± 0.18) , 差异有统计学意义($P < 0.01$); GAS5 在胃癌组织、正常组织中的表达水平分别为 (4.03 ± 0.18) 、 (6.06 ± 0.18) , 差异有统计学意义($P < 0.01$)。MEG3、GAS5 的表达水平与各临床病理参数分析显示,MEG3、GAS5 表达水平与年龄、性别、肿瘤大小无相关性,与分化程度、是否淋巴结转移、TNM 分期有关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 胃癌及正常组织中 P53、MDM2 蛋白的表达水平比较 P53 蛋白在胃癌组织中的表达水平低于正常组织,MDM2 蛋白在胃癌组织中的表达水平高于正常组织,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3、图 1。

2.3 MEG3 的表达水平与 P53、MDM2 蛋白的相关性分析 癌组织中 MEG3 的表达水平与 P53 蛋白水平

表 2 EG3、GAS5 的表达水平与临床病理参数的关系 (例)

特征	例数	MEG3 表达			GAS5 表达		
		高	低	<i>P</i> 值	高	低	<i>P</i> 值
年龄							
<60 岁	23	5	18	0.990	5	18	1.000
≥60 岁	32	7	25		6	26	
性别							
女	23	4	19	0.500	4	19	0.946
男	32	8	24		7	25	
肿瘤大小							
<5 cm	27	8	19	0.168	7	20	0.281
≥5 cm	28	4	24		4	24	
分化程度							
好	24	10	14	0.005	9	15	0.012
差	31	2	29		2	29	
淋巴结转移							
有	31	3	28	0.013	2	29	0.012
无	24	9	15		9	15	
TNM 分期							
I ~ II	25	10	15	0.003	8	17	0.042
III ~ IV	30	2	28		3	27	

表 3 胃癌及正常组织中 P53、MDM2 蛋白的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P53 蛋白	MDM2 蛋白
胃癌组织	55	0.1855 ± 0.0147 *	0.2951 ± 0.0168 *
正常组织	55	0.2587 ± 0.0185	0.1955 ± 0.0151

注:与正常组织比较, * $P < 0.01$ 。

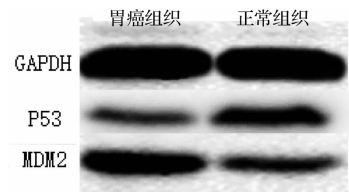
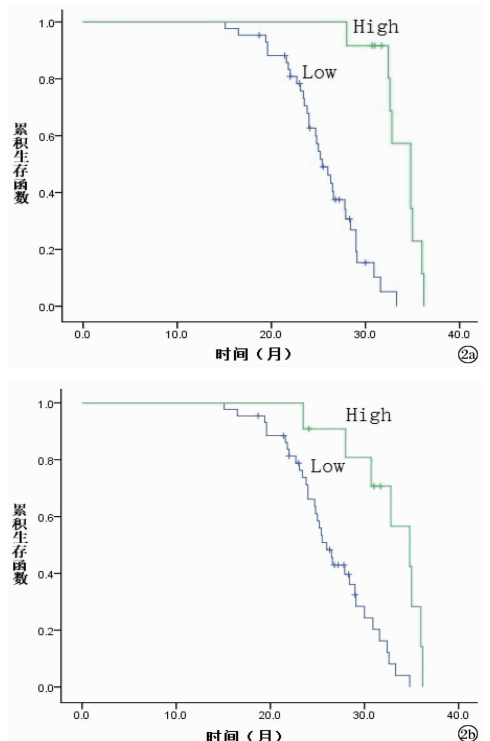


图 1 Western blot 检测部分样本 GAPDH、P53、MDM2 蛋白表达水平



注:2a:MEG3 相关生存曲线;2b:GAS5 相关生存曲线。

图 2 MEG3 及 GAS5 表达水平与胃癌患者预后的关系

呈正相关($r=0.591, P<0.01$);而 MEG3 的表达水平与 MDM2 蛋白水平呈负相关($r=-0.346, P<0.05$)。

2.4 MEG3 及 GAS5 表达水平与胃癌患者预后的关系 Kaplan-Meier 分析显示,MEG3 高表达组和低表达组的中位生存时间分别为 33.7、25.6 个月,差异有统计学意义($P<0.01$);GAS5 高表达组和低表达组的中位生存时间分别为 32.8、26.4 个月,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 2。

3 讨论

随着对人类基因组学研究的不断深入,发现基因组序列中只有 2% 被翻译成蛋白质,而大部分被转录为非编码 RNA^[11]。根据基因序列的长短,将非编码 RNA 又分成小非编码 RNA 和 lncRNA。lncRNA 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子的总称,它缺少完整的开放阅读框,一度被认为是基因组转录的噪音,不具有生物学功能。近年来研究表明,lncRNA 与多种疾病有密切关系,如肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病、风湿免疫性疾病等。

MEG3 定位于染色体 14q32.3,长约 1.6 kb,是第一个被发现有肿瘤抑制功能的 lncRNA。研究显示,MEG3 在脑、垂体、卵巢等多种正常组织中表达上调,但在多种肿瘤细胞系中表达降低甚至缺失。过表达 MEG3 能抑制肿瘤细胞系的增殖,表明其扮演着一个抑癌基因的角色。目前研究证实,其抑癌作用与 p53 途径有关,Lu 等^[12]发现,在非小细胞肺癌组织和细胞系中,MEG3 表达均下降,通过上调 MEG3 表达后发现 p53 基因活性增高,提示 MEG3 可能通过 p53 途径抑制非小细胞肺癌细胞的增殖,并促进其凋亡。

本研究通过检测 MEG3 基因的表达,发现其在胃癌组织中的表达低于正常组织,差异有统计学意义。通过与临床病理参数的相关性分析发现,MEG3 的表达与肿瘤分化程度、是否淋巴结转移及 TNM 分期相关,分化程度越差,发生淋巴结转移,TNM 分期越高,MEG3 的表达水平越低,而与性别、年龄、肿瘤直径无关,提示其参与胃癌侵袭转移的过程。进一步采用 Western blot 检测胃癌及正常组织中 P53 及 MDM2 蛋白的表达,发现 P53 蛋白在正常组织中的表达高于胃癌组织,而 MDM2 蛋白在胃癌组织中的表达相对较高。然后对 MEG3 与 P53 及 MDM2 作相关性分析,发现 MEG3 与 P53 蛋白呈正相关,与 MDM2 蛋白呈负相关。已有研究表明,P53 在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。P53 的泛素化主要由 MDM2 调节,而 MEG3 可以下调 MDM2 的表达,使 P53 的水平保持相对稳定,进而激活各种依赖 P53 的转录活动,达到抑

制肿瘤发生的作用^[13]。因此可以推测,MEG3 可通过影响 MDM2、P53 蛋白的表达水平来抑制肿瘤的发生发展。此外,本文结果显示,MEG3 高水平表达者较低水平者生存时间长,说明 MEG3 可作为判断预后的标志。

GAS5 位于人类染色体 1q25.1,长度为 4 983 bp。研究发现,在多种恶性肿瘤中 GAS5 表达降低,表现为抑癌基因的特点。GAS5 的具体作用机制目前尚不明确,已有研究表明,其能够通过影响糖皮质激素受体的 DNA 结构域与糖皮质激素反应成分竞争,进而抑制下游基因的表达^[14]。Qiao 等^[7]发现,在肾细胞癌中过表达 GAS5,可抑制细胞增殖,导致细胞凋亡及阻止细胞循环,同时,相比对照组,肿瘤细胞侵袭和转移的可能性下降。Pickard 等^[15]研究显示,通过在多种细胞株中过表达 GAS5,可使肿瘤细胞生长停滞,其发挥作用的机制是诱导凋亡和调控细胞周期,同时过表达 GAS5 也可以增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。这提示过表达 GAS5 可成为肿瘤治疗的潜在靶点。

本研究通过检测 GAS5 基因的表达,发现其在胃癌组织中的表达低于正常组织,这与其在肾细胞癌、乳腺癌中的研究结果相一致。通过与临床病理参数的关系分析发现,GAS5 的表达与分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期明显相关,而与性别、年龄、肿瘤直径无关。随着肿瘤恶性生物学事件的增加,GAS5 的表达水平降低,说明其在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要作用。进一步研究发现,低表达水平的 GAS5 患者的生存时间明显低于高表达者,说明 GAS5 表达水平是影响预后的因素。但 GAS5 具体作用机制目前尚不明确,有待于进一步研究。

综上所述,本研究利用 qRT-PCR 检测了 MEG3、GAS5 在不同胃组织中的表达情况,并结合临床病理参数分析,结果表明二者参与胃癌的发生、发展过程,并显示 MEG3 可通过 p53 途径影响细胞凋亡,发挥抑癌作用,且 MEG3、GAS5 的表达水平与预后明显相关。因此,联合检测 MEG3、GAS5 可为胃癌的诊断及发现胃癌治疗新靶点、评估预后提供新的思路。

参考文献

- [1] Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2005, 54(3): 209-241.
- [2] Gibb EA, Enfield KS, Stewart GL, et al. Long non-coding RNAs are expressed in oral mucosa and altered in oral premalignant lesions[J]. Oral Oncology, 2011, 47(11): 1055-1061.

级联反应使 Wnt 蛋白产生了能够调节细胞分化、生长、迁移和发育的作用,正常情况下 Wnt 信号蛋白高度保守,当其被异常激活时就会增加肿瘤发生的风险。

此外,本研究对稳定过表达 HOXB7 的 SW480 细胞株侵袭能力进行了评估,结果显示 SW480/HOXB7 细胞株穿过滤膜的细胞数显著高于 SW480/vector 细胞株,表明其侵袭能力显著高于 SW480/vector。

综上所述,HOXB7 介导 Wnt/ β -Catenin 信号通路的激活能够通过调控下游基因,提高结直肠癌细胞侵袭能力,增加肿瘤转移的风险。

参考文献

[1] 陈辰,房静远. 饮食因素影响结直肠癌发生的研究进展[J]. 中华医学杂志,2014,101(26):2069-2072.

[2] 孙增峰,孙亚方,谈丽彩,等. 结直肠癌脑转移的临床特征及预后因素分析[J]. 中华肿瘤杂志,2016,38(1):63-68.

[3] 孙德聪,茅慧,王治宽,等. 影响 III 期结直肠癌预后的相关因素分析[J]. 中国医学科学院学报,2015,37(5):549-556.

[4] 尚海,郝志强,傅熙博,等. 中介素通过经典 Wnt 信号途径促进肝癌细胞增殖[J]. 中国医科大学学报,2014,43(7):631-634.

[5] 刘之力. Wnt 信号途径与常见皮肤肿瘤[J]. 辽宁医学院学报,2015,36(3):100-102.

[6] 原薇薇,谭艳,杜敏,等. HOXB7 基因在肺腺癌中的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(11):987-991.

[7] 朱发霞,马瑞,林从尧,等. 同源异型盒基因 HOXB7 在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. 武汉大学学报(医学版),2015,36(1):58-61,85.

[8] 赵宇清,黄妍,高蜀君,等. 下调 HOXB7 基因对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响及机制探讨[J]. 中国癌症杂志,2013,23(3):173-178.

[9] Bordonaro M. Crosstalk between Wnt signaling and RNA processing in colorectal cancer[J]. J Cancer,2013,4(2):96-103.

[10] Lv J, Cao XF, Ji L, et al. Association of Wnt1/ β -catenin with clinical pathological characteristics and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Genet Test Mol Biomarkers,2010,14(3):363-369.

[11] Zhang X, Yang Y, Liu X, et al. Epigenetic regulation of the Wnt signaling inhibitor DACT2 in human hepatocellular carcinoma[J]. Epigenetics,2013,8(4):373-382.

[12] Starkova J, Zamostna B, Mejstrikova E, et al. HOX gene expression in phenotypic and genotypic subgroups and low HOXA gene expression as an adverse prognostic factor in pediatric ALL[J]. Pediatr Blood Cancer,2010,55(6):1072-1082.

[13] Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, et al. Serum extracellular secreted antagonists of the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome[J]. Osteoporos Int,2013,24(8):2191-2199.

[14] Xu X, Sun PL, Li JZ, et al. Aberrant Wnt 1/ β -catenin expression is an independent poor prognostic marker of non-small cell lung cancer after surgery[J]. J Thorac Oncol,2011,6(4):716-724.

收稿日期:2016-07-05 编辑:王国品

(上接第 1452 页)

[3] Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA[J]. J Biol Chem,2007,282(34):24731-24742.

[4] Braconi C, Kogure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. Oncogene,2011,30(47):4750-4756.

[5] Zhang X, Gejman R, Mahta A, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression[J]. Cancer Res,2010,70(6):2350-2358.

[6] Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(10):1613-1623.

[7] Qiao HP, Gao WS, Huo JX, et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2013,14(2):1077-1082.

[8] Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, et al. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer[J]. Oncogene,2009,28(2):195-208.

[9] Sun M, Jin FY, Xia R, et al. Decreased expression of long non coding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation

in gastric cancer[J]. BMC Cancer,2014,14:319.

[10] Li Z, Li C, Liu C, et al. Expression of the long non-coding RNAs MEG3, HOTAIR, and MALAT-1 in non-functioning pituitary adenomas and their relationship to tumor behavior[J]. Pituitary,2015,18(1):42-47.

[11] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome[J]. Science,2005,309(5740):1559-1563.

[12] Lu KH, Li W, Liu XH, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. BMC Cancer,2013,13:461.

[13] Brooks CL, Gu W. p53 regulation by ubiquitin[J]. FEBS Lett,2011,585(18):2803-2809.

[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] Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat,2014,145(2):359-370.

收稿日期:2016-05-15 修回日期:2016-07-20 编辑:王国品