

# 长链非编码 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展

余琼, 吴清明

武汉科技大学临床学院附属天佑医院消化内科, 湖北 武汉 430000

**摘要:** 长链非编码 RNA (lncRNA) 在肿瘤组织以及体液中明显上调或者下调, 主要通过灭活相关细胞的转导、激活相关蛋白途径、沉默或下调基因的表达等方式对包括结直肠癌、胰腺癌、食管癌、胆管癌、胃癌以及原发性肝癌这些常见消化系统肿瘤的发生、增殖、侵袭、转移及凋亡等生物学行为进行调控。本研究对近年来关于 lncRNAs 参与调控消化系统肿瘤发生、发展机制的最新研究进展进行综述。

**关键词:** 长链非编码 RNA; 消化系统肿瘤; 人类浆细胞瘤转化迁移因子

**中图分类号:** R 735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1122-04

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 在哺乳动物中 4% ~ 9% 的基因序列产生的转录本是 lncRNA<sup>[1]</sup>。既往认为, lncRNA 是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物, 是基因组转录的“噪音”, 不具有生物学功能<sup>[2]</sup>。然而, 近几年大量研究表明, lncRNA 参与调节 DNA 甲基化、组蛋白修饰、miRNA 前体、mRNA 降解、磷酸化作用、染色质重塑、蛋白修饰等多种生物学过程<sup>[3]</sup>。在棕色脂肪组织生成<sup>[4]</sup>、维持基因组稳定<sup>[5]</sup>、昼夜节律的调节<sup>[6]</sup>、促进骨骼肌发育和生成<sup>[7]</sup>及冠状动脉疾病发病风险<sup>[8]</sup>等方面均有一定相关性。尤其发现, lncRNA 在肿瘤的发生、发展等过程中发挥着重要作用<sup>[9-10]</sup>。本文就近年来长链非编码 RNA 在消化系统肿瘤发生、发展、调控机制及治疗靶点等方面进行概述。

## 1 结直肠癌

结直肠癌是常见的恶性肿瘤, 中国结直肠癌的疾病负担也呈逐年上升的趋势, 因此结直肠癌与 lncRNA 的相互关系也逐渐成为目前研究热点。有研究发现, lncRNA PVT1 (人类浆细胞瘤转化迁移因子)<sup>[11]</sup>、lnc-DILC<sup>[12]</sup>、RNA lncTCF7<sup>[13]</sup>、LINC00152<sup>[14]</sup>、lncRNA H19<sup>[15]</sup>等均参与到结直肠癌的发生与发展。lncRNA PVT1<sup>[11]</sup>、lncRNA TCF7<sup>[13]</sup>在肿瘤组织中的表达明显高于肿瘤周围组织, 并与淋巴结转移, 肿瘤分期和生存时间有关。其机制一是将 miR-30d-5p 作为 PVT1 的直接靶标, 通过抑制 miR-30d-5p/RUNX2 轴促进结肠癌的增殖和转移, 二是通过激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径以促进结肠直肠癌的转移和侵袭。与之相反的是, lnc-DILC<sup>[12]</sup>在肿瘤组织中低表达, lnc-DILC 作为一种新型 CRC 抑制因子, 它的敲低促进 CRC 细胞的增殖和转移, 其可能机制是通过灭活 IL-6/STAT3 信号传导而抑制结直肠癌的进展。在结直肠癌治疗方面, LINC00152<sup>[14]</sup>、lncRNA H19<sup>[15]</sup>分别与放疗后结直肠癌的治疗以及结直肠癌治疗的耐药性息息相关。在同步放疗后的残留结直肠癌细胞模型的基础上, 沉默 LINC00152 表达后, 残

留的 HCT116 癌细胞的迁移和侵袭呈显著降低。因维生素 D 受体 (VDR) 信号传导能够通过抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径减弱包括结肠直肠癌在内的多种癌症的发生和发展<sup>[16]</sup>而被广泛应用于结直肠癌的治疗中, 然而, 晚期结肠癌细胞对 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (骨化三醇, 人体内维生素 D 最活跃的形式) 及其类似物的治疗通常表现出较低的敏感性甚至抗性。目前有研究表明, lncRNA H19<sup>[15]</sup>作为信号 EMT 调节通路的调节因子, 其过表达能够通过 miR-675-5p 下调 VDR 的表达, 过表达 H19 的结肠癌细胞在体外和体内都显示出对 1, 25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的治疗的抗性, 表明 H19 在晚期结肠癌细胞中对维生素 D 治疗的抗性发展中的关键作用。尽管研究发现 lncRNA 在结直肠癌组织中异常表达甚至是特异性表达, 通过不同的通路和机制来影响结直肠癌的发生与发展, 这均有利于在结直肠癌的市场上开发出更多的肿瘤标记物和治疗靶点, 同时为解决耐药性也可提供新的思路, 但目前的许多研究还在起步阶段, 还需对 lncRNA 在结直肠癌中的功能及机制做进一步的探明, 才有望真正应用于临床。

## 2 胃癌

胃癌是世界范围内第三大恶性肿瘤。我国 2015 年癌症统计数据表明, 胃癌发病率及病死率都居于恶性肿瘤第 2 位<sup>[17]</sup>。lncRNA AGAP2-AS1 (AGAP2 antisense RNA 1)<sup>[18]</sup>、lncRNA H19<sup>[19]</sup>、lnc-ATB<sup>[20]</sup>在胃癌组织中高表达, 促进胃癌细胞的生长和侵袭, 且表达水平与胃癌预后和总生存期有关。其机制主要是抑制 P53 活性和 P53 靶蛋白促凋亡基因 Bax 的表达水平, 使 P53 部分失活而促进细胞增殖, 沉默其表达则导致细胞凋亡, 另一方面通过 lnc-ATB/miR-141-3p/TGF- $\beta$ 2 的正反馈环起到调节作用。与其相反的是, 长链非编码 (lnc)-G 蛋白亚基  $\alpha$  转导蛋白 1 (GNAT1)-1 (lnc-GNAT1-1)<sup>[21]</sup>、lncRNA MDC1-AS<sup>[22]</sup>在人胃癌中的表达受到显著抑制。有研究表明, 长链非编码 (lnc)-G 蛋白亚基  $\alpha$  转导蛋白 1 (GNAT1)-1<sup>[21]</sup>在感染幽门螺杆菌的胃癌中下调, 并且 lnc-GNAT1-1 过表达通过

Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导途径抑制胃癌细胞的生长和侵袭。MDC1-AS 在低分化胃癌细胞系 MKN28 中的过表达显著抑制细胞增殖和转移,而分化良好的 MKN45 胃癌细胞中 MDC1-AS 的敲低显著增加增殖和转移,从而得出 MDC1-AS 通过 MDC1 依赖性机制抑制胃肿瘤发生<sup>[22]</sup>。从流行病学角度分析,在中国中部,基于病例对照设计,通过生物信息工具选择差异表达的 lncRNAs 并验证群体中 lncRNAs 基因的 SNP(功能性单核苷酸多态性),lnc-EVX1-3:3、lnc-AMFR-1:1 和 lnc-ZNF33B-2:1 被证实可降低胃癌的易感性。从流行病学的角度来看,具有 SNP 的 lncRNA 会减弱胃癌的发展<sup>[23]</sup>。

### 3 原发性肝癌

lncRNA-HOST2<sup>[24]</sup>、lncRNA BDNF AS<sup>[25]</sup>、lnc-HUR1<sup>[26]</sup> 等被证实实在肝癌细胞中显著上调。lnc-HUR1 主要通过 p53 相互作用阻断下游基因转录来促进细胞增殖和肿瘤发生<sup>[26]</sup>,lncRNA BDNF AS 过表达可以降低 BDNF mRNA 和蛋白质水平,从而阻断肝癌进展<sup>[25]</sup>,肝细胞癌是一种高度血管化的肿瘤并频繁有肝内外转移,其三者的高表达也促进了这一过程。Treg 细胞与肝细胞癌侵袭性相关,长的非编码 RNA 在 T 辅助细胞发育中起关键作用,在此基础上进一步研究证实<sup>[27]</sup>,lnc-EGFR 刺激调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化,抑制杀伤性 T cell(cytotoxic T lymphocyte, CTL)活性并以 EGFR 依赖性方式促进原发性肝癌生长。在肝癌治疗后复发上,Tang 等<sup>[28]</sup>则通过高通量 lncRNA 芯片发现 3 个新的 lncRNA 即 RP11-160H22.5、XLOC\_014172、LOC149086,在肝癌患者血浆中明显升高,而在术后 3 种 lncRNA 表达水平迅速降低,同时进一步研究表明体内的二次升高也与肝癌的血行转移相关,因此这 3 种 lncRNA 均可作为预测原发性肝癌复发的生物标志物。

### 4 食管癌

食管癌是人类常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内,食管癌在恶性肿瘤中的发病率和死亡率分别位居第 8 位和第 6 位<sup>[29]</sup>。近年研究证明,血清中 lncRNA UCA1<sup>[30]</sup> 以及组织中 lncRNA-ECM<sup>[31]</sup>、linc-UBC1<sup>[32]</sup> 及 lncRNA-MALAT1<sup>[33]</sup> 均在食管癌组织中高表达,与食管癌的侵袭和发展相关,可作为食管癌的癌基因。在相关机制上,lncRNA-ECM 通过 ICAMI 调控影响 ESCC 的转移<sup>[31]</sup>;linc-UBC1 通过 EZH2 和 E-cadherin 促进 ESCC 的转移<sup>[32]</sup>;lncRNA-MALAT1 通过调控 ATM-CHK2 信号通路来调节食管癌发展,下调 MALAT1 的表达能够通过调控 ATM-CHK2 信号通路引起  $\gamma$ H2AX 表达水平的增加,使细胞周期停滞在 G2/M 期,进而促进细胞凋亡及生长停滞。对于食管癌的诊断,与传统肿瘤标志物鳞状细胞癌相关抗原(SCCA)比较,lncRNA UCA1 有更高的诊断效能<sup>[30]</sup>。有研究表明,lncRNA XLOC\_008370 由于在食管癌组织中明显低表达而可作为 ESCC 的抑癌因子,一方面其可能与其启动区甲基化相关,另一方面还受转录后水平即 miR-4659b 的表达影响,这有望扩展 ESCC 发生过程中潜在的基因调节网络,为 ESCC 发生机制的研究提供理论基础<sup>[34]</sup>。

### 5 胰腺癌

lncRNA 主要在胰腺癌细胞的生长、凋亡和侵袭等方面起到调节作用。lncRNA MALAT1<sup>[35]</sup>、LOC100506123<sup>[36]</sup>、lncRNA BCAR4<sup>[37]</sup> 均被证实与之相关。有研究表明,LOC100506123<sup>[36]</sup>、lncRNA MALAT1<sup>[35]</sup> 在胰腺癌组织中表达水平明显高于癌旁组织,抑制两者表达后,可诱导 SW-1990 细胞 G2/M 细胞周期停滞、促进细胞凋亡,SW-1990 细胞的迁移和侵袭能力减弱。lncRNA BCAR4 则通过上调 mTOR-p70S6K 信号通路的磷酸化水平从而影响 AsPC-1 细胞的增殖及凋亡<sup>[37]</sup>。耐药性是胰腺癌治疗中的主要问题,有研究表明,在对吉西他滨出现耐药性的 SW-1990 细胞进行 RNA 测序,发现 lncRNA(MIR210HG、SNHG1 和 LOC729970)异常表达,从而猜想其可能介导胰腺癌治疗中的抗药性并可以作为 PC 的预后生物标志物和靶向靶标<sup>[38]</sup>。

### 6 胆管癌

胆管癌起病隐匿,恶性程度高,目前认为胆管癌的发病比例约占整个消化系统恶性肿瘤的 3%,与其他消化道肿瘤相比,其缺乏早期诊断的标记物,并且对常规化疗药物敏感性不高,主要靠手术切除,因此对于其早期诊断及判断预后是当下的热点。Zhang 等<sup>[39]</sup>通过实验发现相对于正常组织 lncR-NEAT1 在胆管癌组织中表达更高,如敲除肿瘤细胞中 NEAT1 后发现,肿瘤细胞的侵袭与转移能力明显下降,其机制与胆管癌细胞中的 CCK-8 和 E-钙黏着蛋白的水平下降相关。而另一研究也发现<sup>[40]</sup>,与邻近的正常组织相比,胆管癌组织中 lncRNA-EPIC1 的表达显著增加。而进一步的研究结果显示 lnc-EPIC1 通过靶向 Myc 促进 CCA 癌症进展。在患者的预后方面,有学者证实 lncR-H19 的表达水平与患者不良预后有密切关系<sup>[41]</sup>。研究者通过对 56 例患者预后分析发现,lncR-H19 高表达者的 5 年生存率为 0,而低表达者 5 年生存率为 28%,同时前者的中位生存时间为 29 个月,而后者的中位生存时间可达 42 个月。可见 lncR-H19 的表达程度与胆管癌患者临床进展有一定的相关性。

### 7 结论

随着目前对 lncRNA 有更加广泛、深入的发现,lncRNA 分子众多,结构多样,作用机制复杂,其对于肿瘤的调控可以通过灭活相关细胞的转导、激活相关蛋白途径、沉默或下调基因的表达等方面体现,现阶段,大量的实验数据均表明 lncRNA 与肿瘤有密不可分的关系,如 lncRNA PVT1<sup>[11]</sup>、lncRNA TCF7<sup>[13]</sup>、LINC00152<sup>[14]</sup>、lncRNA H19<sup>[19]</sup>、lnc-ATB<sup>[20]</sup>、lncRNA-HOST2<sup>[24]</sup>、lncRNA-MALAT1<sup>[33]</sup> 等可作为肿瘤的致癌因子,与之相反的是,lnc-DILC<sup>[12]</sup>、lnc-GNAT1-1<sup>[21]</sup>、lncRNA MDC1-AS<sup>[22]</sup> 及 lncRNA XLOC\_008370<sup>[34]</sup> 等可作为肿瘤的抑癌因子,在未来,lncRNA 不仅可以作为诊断肿瘤的新型标志物,并且可以作为肿瘤治疗的重要靶点。

### 参考文献

[1] Li YS, Chen H, Pan T, et al. lncRNA ontology: inferring lncRNA

- functions based on chromatin states and expression patterns[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37):39793–39805.
- [2] McMullen JR, Drew BG. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in skeletal and cardiac muscle: potential therapeutic and diagnostic targets? [J]. *Clin Sci*, 2016, 130(24):2245–2256.
  - [3] Chen JJ, Miao ZJ, Xue BX, et al. Long non-coding RNAs in urologic malignancies: functional roles and clinical translation [J]. *J Cancer*, 2016, 7(13):1842–1855.
  - [4] Ding CM, Lim YC, Chia SY, et al. De novo reconstruction of human adipose transcriptome reveals conserved lncRNAs as regulators of brown adipogenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1329.
  - [5] Shen LP, Wang Q, Liu RX, et al. lncRNA lnc-RI regulates homologous recombination repair of DNA double-strand breaks by stabilizing RAD51 mRNA as a competitive endogenous RNA [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(2):717–729.
  - [6] Fan ZH, Zhao M, Joshi PD, et al. A class of circadian long non-coding RNAs mark enhancers modulating long-range circadian gene regulation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(10):5720–5738.
  - [7] Zhu M, Liu JF, Xiao J, et al. Lnc-mg is a long non-coding RNA that promotes myogenesis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14718.
  - [8] Bitarafan S, Yari M, Broumand MA, et al. Association of increased levels of lncRNA H19 in PBMCs with risk of coronary artery disease [J]. *Cell J*, 2019, 20(4):564–568.
  - [9] Zhao L, Guo H, Zhou B, et al. Long non-coding RNA SNHG5 suppresses gastric cancer progression by trapping MTA2 in the cytosol [J]. *Oncogene*, 2016, 35(44):5770–5780.
  - [10] Matsumura K, Kawasaki Y, Miyamoto M, et al. The novel G-quadruplex-containing long non-coding RNA GSEC antagonizes DHX36 and modulates colon cancer cell migration [J]. *Oncogene*, 2017, 36(9):1191–1199.
  - [11] Yu XG, Zhao JP, He YG. Long non-coding RNA PVT1 functions as an oncogene in human colon cancer through miR-30d-5p/RUNX2 axis [J]. *J BUON*, 2018, 23(1):48–54.
  - [12] Gu LQ, Xing XL, Cai H, et al. Long non-coding RNA DILC suppresses cell proliferation and metastasis in colorectal cancer [J]. *Gene*, 2018, 666:18–26.
  - [13] Li TY, Zhu J, Wang X, et al. Long non-coding RNA LncTCF7 activates the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to promote metastasis and invasion in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7384–7390.
  - [14] Chen ZT, Cai XY, Chang L, et al. LINC00152 is a potential biomarker involved in the modulation of biological characteristics of residual colorectal cancer cells following chemoradiotherapy [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):4177–4184.
  - [15] Chen SW, Bu DF, Ma YY, et al. H19 overexpression induces resistance to 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> by targeting VDR through mir-675-5p in colon cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(3):226–236.
  - [16] Feldman D, Krishnan AV, Swami S, et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(5):342–357.
  - [17] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2):115.
  - [18] Qi FZ, Liu XH, Wu H, et al. Long noncoding AGAP2-AS1 is activated by SP1 and promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):48.
  - [19] Li H, Yu BQ, Li JF, et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8):2318–2329.
  - [20] Lei KC, Liang X, Gao YW, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGF $\beta$ 2 feedback loop [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3):514–521.
  - [21] Liu L, Shuai T, Li B, et al. Long non-coding RNA lnc-GNAT1-1 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in *Helicobacter pylori* infection [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):4009–4015.
  - [22] Qin Y, Zhuang ST, Wen JF, et al. Long non-coding RNA MDC1-AS inhibits human gastric cancer cell proliferation and metastasis through an MDC1-dependent mechanism [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):191–197.
  - [23] Duan FJ, Jiang JC, Song CH, et al. Functional long non-coding RNAs associated with gastric cancer susceptibility and evaluation of the epidemiological efficacy in a central Chinese population [J]. *Gene*, 2018, 646:227–233.
  - [24] Liu RT, Cao JL, Yan CQ, et al. Effects of lncRNA-HOST2 on cell proliferation, migration, invasion and apoptosis of human hepatocellular carcinoma cell line SMMC-7721 [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2):BSR20160532.
  - [25] 郭大伟, 周品一, 江宏伟, 等. 肝癌细胞 HepG2 中 lncRNA BDNF AS 对 BDNF 基因表达调控作用的研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(10):1279–1287.
  - [26] Liu NN, Liu Q, Yang XH, et al. Hepatitis B virus-upregulated LNC-HUR1 promotes cell proliferation and tumorigenesis by blocking p53 activity [J]. *Hepatology*, 2018, 68(6):2130–2144.
  - [27] Jiang RQ, Tang JW, Chen Y, et al. The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15129.
  - [28] Tang JW, Jiang RQ, Deng L, et al. Circulation long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting tumorigenesis and metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6):4505–4515.
  - [29] Luo HL, Huang MD, Guo JN, et al. AFAP1-AS1 is upregulated and promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(10):2879–2885.
  - [30] 闫素真, 杜鲁涛, 王丽丽, 等. 血清 lncRNA UCA1 在食管鳞癌的表达及临床意义 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2018, 56(6):41.
  - [31] Ngoc PCT, Tan SH, Tan TK, et al. Identification of novel lncRNAs regulated by the TAL1 complex in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(10):2138–2151.
  - [32] Niu GC, Zhuang HJ, Li BQ, et al. Long noncoding RNA linc-UBC1 promotes tumor invasion and metastasis by regulating EZH2 and repressing E-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J BUON*, 2018, 23(1):157–162.
  - [33] Hu LW, Wu YY, Tan DL, et al. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34:7.

- [22] Guo RM, Li QL, Zhong LR, et al. Brain MRI findings in acute hepatic encephalopathy in liver transplant recipients [J]. *Acta Neurol Belg*, 2018, 118(2):251-258.
- [23] Wang QQ, Wang B, Saxena V, et al. The gut-liver axis: impact of a mouse model of small-bowel bacterial overgrowth [J]. *J Surg Res*, 2018, 221:246-256.
- [24] Zhang YY, Feng YK, Cao B, et al. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(3):592-596.
- [25] Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy [J]. *Hepatol Int*, 2013, 7(1):268.
- [26] Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system [J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(3):333-343.
- [27] Dhanda S, Gupta S, Halder A, et al. Systemic inflammation without gliosis mediates cognitive deficits through impaired BDNF expression in bile duct ligation model of hepatic encephalopathy [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70:214-232.
- [28] Tranah TH, Vijay GK, Ryan JM, et al. Systemic inflammation and ammonia in hepatic encephalopathy [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(1):1-5.
- [29] Vairappan B, Sundhar M, Srinivas BH. Resveratrol restores neuronal tight junction proteins through correction of ammonia and inflammation in CCl<sub>4</sub>-induced cirrhotic mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018 Oct 30. [Epub ahead of print].
- [30] Xia XX, Chen J, Xia JY, et al. Role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with HBV-induced liver cirrhosis [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3596-3604.
- [31] Duan YF, Wang Y, Dong HB, et al. Changes in the intestine microbial, digestive, and immune-related genes of *Litopenaeus Vannamei* in response to dietary probiotic *Clostridium Butyricum* supplementation [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2191.
- [32] Silva JPB, Navegantes-Lima KC, Oliveira ALB, et al. Protective mechanisms of butyrate on inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(35):4154-4166.
- [33] Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, et al. Analysis of fecal microbiota, organic acids and plasma lipids in hepatic cancer patients with or without liver cirrhosis [J]. *Clinical Nutrition*, 2013, 32(3):444-451.
- [34] Hegyi P, Maléth J, Walters JR, et al. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4):1983-2023.
- [35] Chen JZ, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2713-2720.
- [36] McMillin M, Frampton G, Quinn M, et al. Bile acid signaling is involved in the neurological decline in a murine model of acute liver failure [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(2):312-323.
- [37] Xie GX, Wang XN, Jiang RQ, et al. Dysregulated bile acid signaling contributes to the neurological impairment in murine models of acute and chronic liver failure [J]. *E Bio Medicine*, 2018, 37:294-306.
- [38] Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, et al. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191:162-177.
- [39] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10):3341-3349.
- [40] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease; 2014 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the european association for the study of the liver [J]. *Hepatology*, 2014, 60(2):715-735.
- [41] Cao Q, Yu CB, Yang SG, et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis [J]. *HBPD INT*, 2018, 17(1):9-16.
- [42] Cai XJ, Wang L, Hu CM. Efficacy of different drugs in the treatment of minimal hepatic encephalopathy: a network meta-analysis involving 826 patients based on 10 randomized controlled trials [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10):8336-8345.

收稿日期:2018-12-31 编辑:王国品

(上接第 1124 页)

- [34] 刘磊, 沈素朋, 邝钢, 等. MiR-4659b 和长链非编码 RNA XLOC008370 在食管鳞癌中的表达及临床意义 [J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(5):400-404.
- [35] 赵志平, 李健, 王云超, 等. lncRNA LOC100506123 对胰腺癌细胞增殖及迁移的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(9):840-845.
- [36] 张小路, 杜梅红. lncRNA MALAT1 调控 miR-204 表达影响胰腺癌细胞的生物学行为 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(1):79-84.
- [37] 邢宏松, 江帆, 吴国俊, 等. 长链非编码 RNA BCAR4 对胰腺癌细胞增殖和凋亡的影响及机制 [J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):328-334.
- [38] Li DG, Qian XW, Xu P, et al. Identification of lncRNAs and their functional network associated with chemoresistance in SW1990/GZ pancreatic cancer cells by RNA sequencing [J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(10):839-849.
- [39] Zhang C, Li JY, Tian FZ, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6):879-888.
- [40] Li Y, Cai Q, Li WH, et al. Long non-coding RNA EPIC1 promotes cholangiocarcinoma cell growth [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4):654-659.
- [41] Xu Y, Wang ZD, Jiang XM, et al. Overexpression of long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis for cholangiocarcinoma and promotes cell migration and invasion by affecting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:17-23.

收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-15 编辑:王国品