

• 实验研究 Experimental research •

长链非编码 RNA 尿路上皮癌相关基因 1 表达对宫颈癌顺铂耐药的影响

刘冰洁, 黄 智, 张 帅, 刘国莉, 李俊祥, 许国辉, 周 石

【摘要】 目的 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) 尿路上皮癌相关基因 (UCA)1 表达对宫颈癌顺铂 (DDP) 耐药的影响。**方法** DDP 递增剂量和高剂量刺激构建 DDP 耐药的宫颈癌 HeLa 细胞模型。实时定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测 UCA1 在 HeLa 细胞和 HeLa/DDP 细胞中表达, 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (EdU)、细胞计数试剂盒 (CCK)-8 和流式细胞术检测 HeLa 细胞增殖活性, RT-qPCR 检测 UCA1-siRNA 敲除 UCA1 表达, CCK-8、EDU 和流式细胞术检测 HeLa/DDP 细胞增殖活性, 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (caspase)-3、p21、生存素 (survivin) 和 cyclin-细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)2 表达。**结果** UCA1 过表达可通过促进宫颈癌细胞增殖及抑制其凋亡诱导 DDP 耐药。敲除 UCA1 可显著降低宫颈癌细胞对 DDP 耐药性。UCA1 参与调控宫颈癌细胞凋亡和增殖信号转导通路, 通过下调 caspase-3 和上调 CDK2 抑制宫颈癌细胞凋亡, 通过提高 survivin 水平和降低 p21 水平促进宫颈癌细胞增殖。**结论** UCA1 在宫颈癌 DDP 耐药中起重要作用。UCA1 表达上调促进宫颈癌细胞对 DDP 耐药性, 可能是未来宫颈癌治疗新策略的潜在靶点。

【关键词】 宫颈癌; 耐药性; 顺铂; 长链非编码 RNA; 尿路上皮癌相关基因 1

中图分类号: R737 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-05-0448-06

The effect of the expression of long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 on cisplatin resistance in cervical cancer LIU Bingjie, HUANG Zhi, ZHANG Shuai, LIU Guoli, LI Junxiang, XU Guohui, ZHOU Shi. School of Medical Imaging, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou Province 550004, China

Corresponding author: ZHOU Shi, E-mail, 156722229@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of the expression of long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) on cisplatin (DDP) resistance in cervical cancer. **Methods** By using incremental dose of DDP and high dose stimulation method, the DDP-resistant cervical cancer HeLa cell lines were established. Real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) technique was used to detect UCA1 expression in HeLa cells and HeLa/DDP cells. 5-acetynyl-2' deoxyuridine (EDU), cell count kit 8 (CCK-8) and flow cytometry were used to test proliferative activity of HeLa cells. The expression of UCA1-siRNA knockout UCA1 was evaluated by RT-qPCR. CCK-8, EDU, and flow cytometry was used to detect the proliferative activity of HeLa/DDP cells, the expressions of cysteine aspartate specific protease 3 (caspase-3), p21, survivin and cyclin-dependent kinase 2 (CDK-2). **Results** By promoting the proliferation of cervical cancer cells and inhibiting their apoptosis, UCA1 overexpression could induce DDP resistance. Knockout of UCA1 could significantly reduce the resistance of cervical cancer cells to DDP. UCA1 involved in regulating apoptosis and proliferation signal transduction pathway of cervical cancer cells, by down-regulation of caspase-3 and up-regulation of CDK2 the apoptosis of cervical cancer cells was inhibited, and by increasing

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.010

基金项目: 贵州省普通高等学校医学影像工程研究中心建设项目 (黔教合 KY 字 2016-012)、贵州医科大学医学影像工程研究中心建设项目 (2016001)

作者单位: 550004 贵阳 贵州医科大学影像学院 (刘冰洁、黄 智、张 帅、刘国莉、李俊祥、周 石); 四川省肿瘤医院介入科 (许国辉)

通信作者: 周 石 E-mail: 156722229@qq.com

the level of survivin and decreasing the level of p21 the proliferation of cervical cancer cells was promoted.

Conclusion UCA1 plays an important role in DDP resistance in cervical cancer. The up-regulation of UCA1 expression promotes the resistance of cervical cancer cells to DDP, which may be a potential target of new strategies for cervical cancer treatment in the future. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 448-453)

【Key words】 cervical cancer; drug resistance; cisplatin; long non-coding RNA; urothelial cancer associated 1

宫颈癌在女性癌症死亡疾病中名列第 4^[1]。尽管过去数十年来预防和治疗策略有较迅速发展,但晚期或复发性宫颈癌患者预后仍较差,1 年生存率仅 10%~20%^[2]。宫颈癌有极高的化疗敏感性,化疗是目前治疗晚期或复发性宫颈癌较常用方法之一。研究表明顺铂(cisplatin, DDP)是晚期或复发性宫颈癌最有效药物之一^[3],目前已证实多种信号转导通路在其抗癌作用分子机制中发挥重要作用^[4-5]。现阶段提高宫颈癌远期疗效的最大挑战是 DDP 耐药性,其机制尚不清楚。近期有研究报道长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 参与了多种疾病,如孟德尔病、心脑血管疾病、神经系统疾病和癌症调控^[6]; LncRNA 参与调节基因转录、细胞增殖、细胞分化和染色体失活等生理过程^[7-8]。越来越多研究表明 LncRNA 可能是癌症发展的潜在驱动力,可作为临床判断癌症预后的生物标志物之一^[9]。尿路上皮癌相关基因(urothelial cancer associated, UCA)1 是近年来倍受关注的一种 lncRNA,在肿瘤组织中高表达,对肿瘤发生、发展和转移起着重要调控作用^[10],目前认为其可能是癌症治疗的重要靶点或生物标志物^[11]。有研究报道 UCA1 与 DDP 在肿瘤细胞中会产生相互影响^[12],然而它们在不同类型癌症中的调控作用机制尚不清楚,尤其是在宫颈癌中的作用机制研究甚少。本研究拟探讨 UCA1 表达在宫颈癌细胞中对 DDP 化疗敏感性的机制,期望能为 UCA1 作为宫颈癌新治疗策略提供依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

将 HeLa 细胞株(北京科瑞思博生物科技公司)置于含 10%胎牛血清(FBS)并加入 100 U/mL 青霉素、100 mg/mL 链霉素和 2 mmol/L 谷氨酰胺的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)中,在 37℃、5%二氧化碳的培养箱中培养。细胞在 70%~80%汇合处,按标准程序分裂。HeLa 细胞分为对照组(control)、实验组(HeLa 组)和 DDP 耐药模型组(Hela/DDP 组)。HeLa/DDP 组细胞分别以不同 DDP 浓度(5、1、2、4、8、

16 $\mu\text{g/mL}$)处理 24 h,计算半抑制浓度(IC_{50}),然后将获得的细胞置于含 1%FBS 的 DMEM 中培养,为生化分析作准备。实验所用抗体为半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)-3 (#9665, 美国 CST 公司)、生存素(survivin) (#2808, 美国 CST 公司)、p21 (#ab109520, 英国 Abcam 公司)和 cyclin-细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)2 (#ab32147, 英国 Abcam 公司)。

1.2 HeLa 细胞 DDP 耐药模型建立

采用递增 DDP 浓度法构建 DDP 耐药宫颈癌细胞模型^[13],分别以不同 DDP 浓度(0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1、2 $\mu\text{g/mL}$)处理 HeLa/DDP 组细胞;筛选 2 周后获得 DDP 耐药细胞,再用较高浓度 DDP(2、4、8、16、32、64 $\mu\text{g/mL}$)处理。计算 IC_{50} 值。

1.3 RNA 提取与实时荧光定量聚合酶链反应检测

采用 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取 HeLa 细胞总 RNA。根据制备工艺,采用 Bestar 逆转录系统荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)试剂盒(上海星汉生物科技公司),自 1 g 总 RNA 中合成第 1 条链 cDNA。采用 7500 型实时 FQ-PCR 系统(美国 ABI 公司)作实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测(双链 DNA 在 90~95℃变性,再迅速冷却至 40~60℃,引物退火并结合至靶序列上,然后快速升温至 70~75℃,循环 30~40 次)。每种检测方法均为三联法,3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)作为内源性对照基因。所用引物序列:UCA1 5'-CCACACCC-AAAACAAAAAATCT-3' (forward), 5'-TCCCAAGC-CCTCTAACAACAA-3' (reverse); GAPDH 5'-TGTTCTGTCATGGGTGTGAAC-3' (forward), 5'-ATGGCATGGACTGTGGTCAT-3' (reverse)。用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算 UCA1 和 GAPDH 相对量,并以 GAPDH cDNA 作内对照。

1.4 UCA1 基因敲除与过表达

采用脂质体 2000 试剂(美国 Invitrogen 公司)转染 siRNA-UCA1 (5'-GAGCCGAUCAGACAAAC-AAUU-3')和真核表达载体 pcDNA3.0-UCA1(上海基因制药公司),检测 UCA1 基因敲除与过表达。

1.5 细胞增殖检测

采用 5-乙炔基-2' 脱氧尿嘧啶核苷 (EdU) Apollo DNA 体外试剂盒 (广州市锐博生物科技有限公司), 96 孔培养皿每孔 HeLa 细胞密度为 5×10^4 , 待细胞黏附后用 $1 \mu\text{g/mL}$ DDP 处理细胞, 时间分别为 12、24、48 h; 根据需要将 UCA1-siRNA 或 UCA1-PCDNA3.0 载体在 DDP 治疗前转染至 HeLa 细胞; 在各时点结束时, 将细胞计数试剂盒 (CCK)-8 溶液加至每孔中, 然后在 37°C 下再孵育 2 h, 用多孔板读数仪测定样品在 450 nm 处的吸光度。

在各时点处理结束时, 37°C 下用 $50 \mu\text{mol/L}$ EdU 每孔 $100 \mu\text{L}$ 孵育 2 h, 然后室温下用 $100 \mu\text{L}$ 含磷酸缓冲液 (PBS) 的 4% 聚甲醛固定细胞 30 min; 用 2 mg/mL 甘氨酸 $50 \mu\text{L}$ 孵育细胞 5 min, $100 \mu\text{L}$ PBS 洗涤; 0.5% Triton X 溶液渗透后, 细胞与 $1 \times$ Apollo 溶液在黑暗室温环境下反应 30 min, 用 $100 \mu\text{L}$ $1 \times$ Hoechst 溶液在黑暗室温条件下孵育 30 min, $100 \mu\text{L}$ PBS 洗涤。流式细胞术检测细胞增殖。

1.6 细胞凋亡和细胞周期检测

采用胰蛋白酶-乙二胺四乙酸 (EDTA) 分离经不同实验条件处理的 HeLa 细胞, PBS 洗涤, 在含异硫氰酸荧光素 (FITC) 的膜联蛋白 (annexin) V (1 g/mL) 缓冲液 (10 mmol/L 4-羟乙基哌嗪乙磺酸/pH7.4, 150 mmol/L NaCl, 5 mmol/L KCl, 1 mmol/L MgCl_2 , 1.8 mmol/L CaCl_2) 中再悬浮, 进一步孵育 20 min; 孵育结束前 10 min, 将碘化丙啶 (PI, 10 g/mL) 加入细胞悬液中染色坏死细胞; 用在 488 nm 处装有激光器的荧光激活细胞分选流式细胞仪分析细胞凋亡, 通过 575 nm 带通滤波器收集 PI。细胞周期分析中, 细胞用 PI 染色液 ($10 \mu\text{g/mL}$ RNase A 和 $50 \mu\text{g/mL}$ PI) 在 37°C 黑暗环境中染色 30 min。采用 CellQuesty 软件提供的流量计量法检测分析细胞周期。

1.7 数据分析

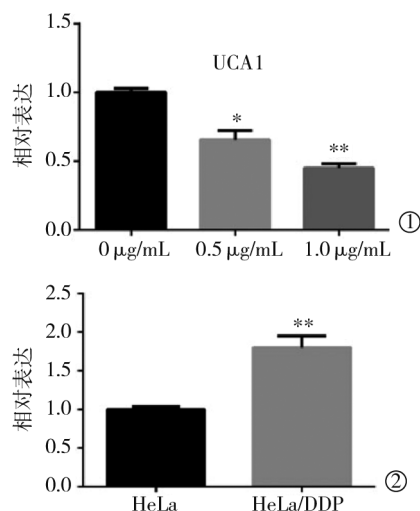
采用 Prism 6 统计学软件对实验数据进行计算和分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较用 t 检验, 各组数据比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UCA1 在 HeLa 和 HeLa/DDP 细胞中的表达

HeLa/DDP 组细胞中 DDP IC_{50} 值为 $8.03 \mu\text{g/mL}$, 远高于 HeLa 组细胞 ($1.74 \mu\text{g/mL}$)。RT-qPCR 检测显示, 0.5 、 $1 \mu\text{g/mL}$ DDP 分别处理 HeLa 细胞 48 h, HeLa 细胞中 UCA1 表达与对照组相比分别降低 31%、

53% (图 1①); DDP 处理 24 h, HeLa/DDP 细胞中 UCA1 表达较 HeLa 细胞显著增加 (图 1②)。



* 与对照组相比, $P < 0.05$; ** 与对照组相比, $P < 0.01$

① 0.5 、 $1 \mu\text{g/mL}$ DDP 处理 HeLa 细胞 48 h 后;

② DDP 处理 HeLa 和 HeLa/DDP 细胞 24 h 后

图 1 UCA1 在 HeLa 和 HeLa/DDP 细胞中表达

2.2 UCA1 过表达对 HeLa 细胞凋亡和增殖的影响

特异性质粒载体 pcDNA3.0-UCA1 和空白 pcDNA3.0 转染至 HeLa 细胞 48 h 后, RT-qPCR 检测显示 pcDNA3.0-UCA1 组 UCA1 表达水平与 pcDNA3.0 阴性对照组相比显著增加 (图 2①); DDP 处理 24 h 后, CCK8、EdU 和流式细胞检测显示 pcDNA3.0-UCA1 转染的 HeLa 细胞比对照组和 pcDNA3.0 空转染的 HeLa 细胞具有更好的细胞活力和增殖能力 (图 2②③)。

2.3 UCA1 过表达对凋亡相关蛋白和细胞存活因子的影响

RT-qPCR 分析结果显示, DDP 处理后 HeLa 细胞和 pcDNA3.0 空转染 HeLa 细胞中 caspase-3、p21 表达与对照组相比显著升高, pcDNA3.0-UCA1 转染的 HeLa 细胞在 DDP 处理后 caspase-3、p21 表达均低于 DDP 处理后的 HeLa 细胞和 pcDNA3.0 空转染 HeLa 细胞组; DDP 处理后 pcDNA3.0-UCA1 转染 HeLa 细胞组中 survivin、CDK2 表达与对照组相似, 较 DDP 处理的 HeLa 细胞和 pcDNA3.0 空转染 HeLa 细胞组有显著升高, 见图 3。

2.4 敲除 UCA1 对 HeLa/DDP 细胞增殖和凋亡的影响

RT-qPCR 检测敲除 UCA1 的 UCA1-siRNA 表达显示, 随着 DDP 浓度增加, UCA1 表达在 HeLa/DDP

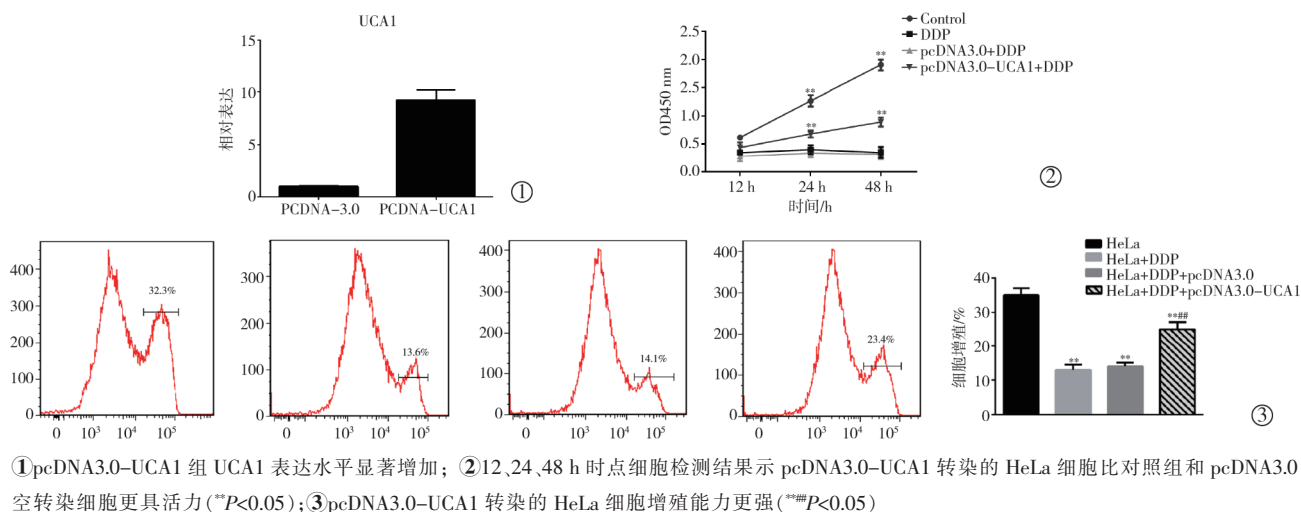
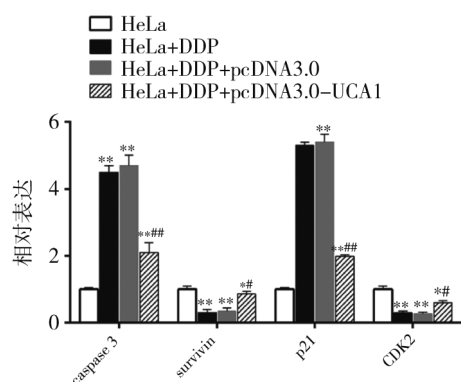


图 2 UCA1 过表达对 HeLa 细胞凋亡和增殖的影响



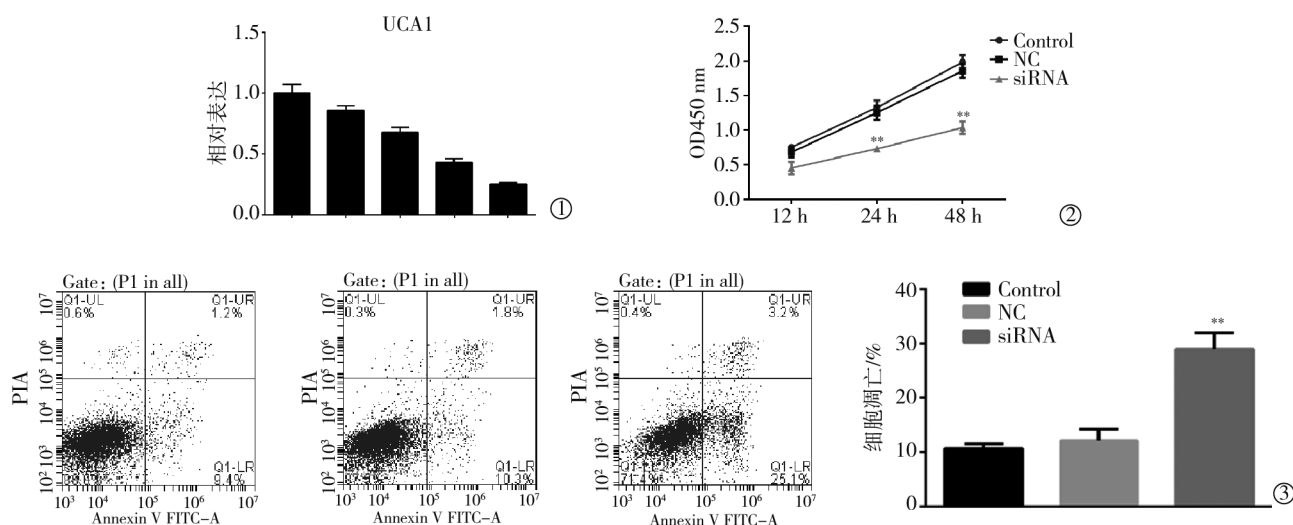
** 与对照组相比, $P<0.05$; ***, # 与 DDP 处理的 HeLa 细胞和 pcDNA3.0 空转染 HeLa 细胞组相比, $P<0.05$

图 3 凋亡相关蛋白和细胞存活因子在各组中表达水平

细胞中逐渐降低(图 4①); CCK-8 法检测显示 UCA1-siRNA 转染的 HeLa/DDP 细胞增殖与对照组和 NC-siRNA 空白转染组相比减少 50%(图 4②); 流式细胞术检测显示 UCA1-siRNA 转染的 HeLa/DDP 细胞凋亡率显著高于对照组和 NC-siRNA 空白转染组(图 4③)。

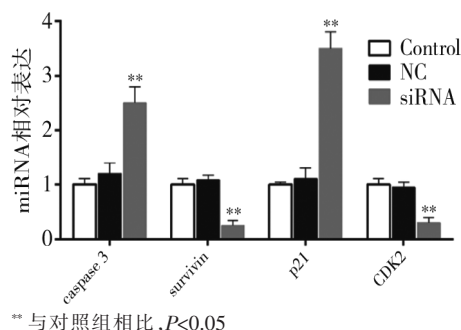
2.5 敲除 UCA1 基因的 HeLa/DDP 细胞中凋亡相关蛋白和细胞存活因子变化

RT-qPCR 检测敲除 UCA1 基因的 HeLa/DDP 细胞中 caspase-3、p21、survivin 和 CDK2 表达显示, 与对照组 HeLa/DDP 细胞和 NC-siRNA 空白转染的 HeLa/DDP 细胞相比, caspase-3、p21 表达显著增高, survivin、CDK2 表达降低(图 5)。



①随着 DDP 浓度增加, UCA1 表达在 HeLa/DDP 细胞中逐渐降低; ②CCK8 检测显示 UCA1-siRNA 转染组细胞数与对照组和 NC-siRNA 组相比显著减少 ($P<0.05$); ③流式细胞术检测显示 UCA1-siRNA 组凋亡率显著高于对照组和 NC-siRNA 组 ($P<0.05$)

图 4 敲除 UCA1 对 HeLa/DDP 细胞增殖和凋亡的影响



** 与对照组相比, $P < 0.05$

图5 各组凋亡相关蛋白和细胞存活因子表达水平

3 讨论

宫颈癌多种治疗和预防策略如手术、化疗、放疗、质子治疗、激素治疗、RNA 干扰治疗和疫苗预防等已广泛应用于临床^[14-15]。但宫颈癌仍然是导致女性癌症死亡的主要原因之一,尤其是在发展中国家。放疗联合 DDP 化疗是治疗晚期宫颈癌的传统策略,但 DDP 耐药仍是一尚未解决的问题,DDP 耐药会明显降低宫颈癌化疗效果^[2]。DDP 耐药机制相关研究提出,可能是相关基因导致细胞摄取和流出变化,抑制细胞凋亡^[16]。本研究通过构建 HeLa/DDP 耐药细胞模型发现 LncRNA UCA1 可介导宫颈癌 DDP 耐药机制。

研究证实 LncRNA 是多种类型癌症中的重要调控因子,不同 LncRNA 在肿瘤发展中起着不同作用,它们可能发挥抑癌基因或癌基因的作用^[17]。UCA1 是研究最多的 LncRNA 之一^[18],多项研究证明其促进肿瘤生长^[19],抑制细胞凋亡^[20],增强肿瘤细胞迁移^[21]、代谢^[22]和转移^[23],并影响不同类型癌症进展^[10]。UCA1 在宫颈癌中的作用研究甚少,本研究初步证明 UCA1 在宫颈癌 DDP 耐药中起着重要调节作用。

本研究发现 UCA1 在 DDP 处理的 HeLa 细胞中下调,在 HeLa/DDP 细胞 DDP 耐药模型中上调。这表明早期宫颈癌治疗中 DDP 可降低 UCA1 表达,从而获得初步疗效,然而经过长期高剂量治疗后 UCA1 表达恢复或上调,导致宫颈癌细胞对 DDP 耐药。UCA1 促进肿瘤进展有多种分子调控机制,与 AKT-BAX-Bcl-2^[24]、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1/细胞外调节蛋白激酶(ERK)^[25]、转化生长因子(TGF)- β ^[26]和 Wnt^[27]信号转导通路等有关。细胞增殖活性测定显示,UCA 高表达显著增强 HeLa 细胞生长、增殖并抑制 HeLa 细胞凋亡,使其存活率显著提高;RT-qPCR 分析显示凋亡相关蛋白 caspase-3 和 p21 降低,细胞周期相关蛋白 survivin

和 CDK2 水平升高。这些结果支持 UCA1 在宫颈癌中发挥功能性作用,至少与 caspase-3/p21 凋亡通路和 survivin/CDK2 细胞周期级联有一定相关性。

近期研究表明,UCA1 与膀胱癌^[28]和卵巢癌^[11]患者 DDP 耐药有关。本研究通过建立 DDP 耐药模型并以 UCA1-siRNA 敲除 UCA1 表达作细胞增殖活性测定,结果表明 UCA1 在 HeLa/DDP 细胞中敲除会显著影响 HeLa/DDP 细胞状态,导致凋亡细胞增多,抑制细胞生长和增殖,从而降低细胞存活率。Fan 等^[27]报道 UCA1 表达通过激活 Wnt 信号通路诱导 DDP 耐药。Wang 等^[25]研究发现 DDP 耐药与丝氨酸/精氨酸蛋白特异性激酶(SRPK)1 表达有关。这些结果均为 caspase 3/p21 激活凋亡级联和 survivin/CDK2 相关细胞周期信号通路在产生 DDP 耐药的宫颈癌细胞中发挥重要调节作用提供了证据。

本研究结论认为,UCA1 在宫颈癌细胞 DDP 耐药机制中有调节作用,参与 caspase-3、p21、CDK2 和 survivin 表达调控,通过 UCA1 表达抑制凋亡信号转导通路及增强细胞增殖促进宫颈癌细胞对 DDP 耐药性,可能是未来宫颈癌治疗新策略的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] Peng L, Yuan XQ, Jiang BY, et al. LncRNAs: key players and novel insights into cervical cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37: 2779-2788.
- [2] Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, et al. Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 85: 303-314.
- [3] Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133: 117-123.
- [4] Shen DW, Pouliot LM, Hall MD, et al. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64: 706-721.
- [5] Zhu HY, Luo H, Zhang WW, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in cervical cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1885-1895.
- [6] Maass PG, Luft FC, Baehring S. Long non-coding RNA in health and disease[J]. J Mol Med, 2014, 92: 337-346.
- [7] Arriaga-Canon C, Fonseca-Guzman Y, Valdes-Quezada C, et al. A long non-coding RNA promotes full activation of adult gene expression in the chicken alpha-globin domain[J]. Epigenetics, 2014, 9: 173-181.
- [8] Peter S, Borkowska E, Drayton RM, et al. Identification of differentially expressed long noncoding RNAs in bladder cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20: 5311-5321.

- [9] Sahu A, Singhal U, Chinnaiyan AM. Long noncoding RNAs in cancer: from function to translation[J]. Trends Cancer, 2015, 1: 93-109.
- [10] 熊飞, 刘传珍, 李万强, 等. 长链非编码 UCA1 调控 miR-143 表达对前列腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29: 13-16.
- [11] Ma Y, Lu Y, Lu B. MicroRNA and long non-coding RNA in ovarian carcinoma: translational insights and potential clinical applications[J]. Cancer Invest, 2016, 34: 465-476.
- [12] Pan J, Li X, Wu W, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cisplatin/gemcitabine resistance through CREB modulating miR-196a-5p in bladder cancer cells[J]. Cancer Lett, 2016, 382: 64-76.
- [13] 盛佳钰, 时百玲, 陈红凤. 三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 顺铂耐药细胞株的建立及鉴定[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43: 175-180.
- [14] Crafton SM, Salani R. Beyond chemotherapy: an overview and review of targeted therapy in cervical cancer[J]. Clin Ther, 2016, 38: 449-458.
- [15] 底学敏, 王泽阳, 任红, 等. ^{125}I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移 10 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 137-141.
- [16] Stordal B, Davey M. Understanding cisplatin resistance using cellular models[J]. IUBMB Life, 2007, 59: 696-699.
- [17] Li L, Feng T, Lian Y, et al. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 12956-12961.
- [18] Li Y, Wang T, Li Y, et al. Identification of long-non coding RNA UCA1 as an oncogene in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2016, 13: 3326-3334.
- [19] Huang J, Zhou N, Watabe K, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1)[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1008.
- [20] Han Y, Yang YN, Yuan HH, et al. UCA1, a long non-coding RNA up-regulated in colorectal cancer influences cell proliferation, apoptosis and cell cycle distribution[J]. Pathology, 2014, 46: 396-401.
- [21] Xue M, Li X, Li Z, et al. Urothelial carcinoma associated 1 is a hypoxia-inducible factor-1 alpha-targeted long noncoding RNA that enhances hypoxic bladder cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. Tumour Biol, 2014, 35: 6901-6912.
- [22] Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843: 372-386.
- [23] Wang F, Zhou J, Xie X, et al. Involvement of SRPK1 in cisplatin resistance related to long non-coding RNA UCA1 in human ovarian cancer cells[J]. Neoplasma, 2015, 62: 432-438.
- [24] Maddika S, Ande SR, Panigrahi S, et al. Cell survival, cell death and cell cycle pathways are interconnected: implications for cancer therapy[J]. Drug Resist Updat, 2007, 10: 13-29.
- [25] Wang F, Ying HQ, He BS, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of hepatocellular carcinoma through inhibition of miR-216b and activation of FGFR1/ERK signaling pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6: 7899-7917.
- [26] Hiemer SE, Szymaniak AD, Varelas X. The transcriptional regulators TAZ and YAP direct transforming growth factor beta-induced tumorigenic phenotypes in breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2014, 289: 13461-13474.
- [27] Fan Y, Shen B, Tan M, et al. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling[J]. FEBS J, 2014, 281: 1750-1758.
- [28] Milowich D, Le Mercier M, De Neve N, et al. Diagnostic value of the UCA1 test for bladder cancer detection: a clinical study[J]. Springerplus, 2015, 4: 349.

(收稿日期:2018-07-11)

(本文编辑:边 皓)