

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901021

· 综述 ·

LncRNA 在喉癌发病机制中的作用及其研究进展

邓陈虎, 马 俭, 张丙文, 邢奋丽, 高志伟

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210006)

摘要: 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 是一类长度超过 200 nt, 且不能编码蛋白质的 RNA。LncRNA 可通过表观转录调控以及转录后调控等多种调控方式参与肿瘤的发生、发展过程。喉癌是常见的头颈部恶性肿瘤之一, 近来研究发现多种 LncRNA 在喉癌中异常表达, 可作为喉癌早期诊断及评估预后的标志物。本文对国内外相关文献中数个与喉癌关系紧密的 LncRNA 进行综述, 期望为喉癌的基因靶向治疗提供依据。

关键词: 喉癌; 长链非编码 RNA; 基因调控

中图分类号: R739.65

Research advances of long non-coding RNAs in laryngeal carcinoma

DENG Chen-hu, MA Jian, ZHANG Bing-wen, XING Fen-li, GAO Zhi-wei

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, the First Hospital of Nanjing City, Nanjing 210006, China)

Abstract: Long non-coding RNAs (LncRNAs) are a class of RNAs that are more than 200 nt in length and cannot encode proteins. LncRNAs can be involved in the occurrence and development of tumors through various regulatory modes such as epigenetic transcriptional regulation and post-transcriptional regulation. Laryngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors in head and neck. Recent studies have found abnormal expressions of various lncRNAs in laryngeal carcinoma, which can be used as markers for the early diagnosis and prognosis evaluation of this tumor. In this paper, domestic and overseas literatures about several LncRNAs closely related to laryngeal carcinoma were reviewed so as to provide a basis for gene-targeted therapy of laryngeal carcinoma.

Key words: Laryngeal carcinoma; Long non-coding RNA; Gene regulation

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 约占头颈肿瘤的 13.9%, 占全身恶性肿瘤的 2.1%。可分为声门型、声门上型、声门下型喉癌, 以声门型喉癌最为多见, 约占 60%。主要以男性患者为主, 男女比例约为 9:1^[1]。喉部恶性肿瘤中 96%~98% 为鳞状细胞癌, 其他如腺癌、基底细胞癌、低分化癌、淋巴瘤肉瘤和恶性淋巴瘤等较少见。喉癌的具体病因至今尚不十分明了, 可能与吸烟、饮酒等不良生活习惯以及人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染、环境因素、放射线等因素有关^[2]。目前喉癌的治疗主要以手术结合放疗或化疗为主。早期喉癌可通过手术结合放疗达到临床治愈, 中晚期喉癌主要采用手术联合放化疗的治疗方案, 但治疗效果不令人满意。术后患者的呼吸、发

音以及进食等功能受到严重的破坏, 在很大程度上降低了患者的生存质量。随着生物科学技术的发展以及基因芯片和全基因组测序的进步, 人们已经可以从分子水平研究喉癌的发生发展机制。有助于喉癌的早期诊断和治疗, 提高喉癌患者的术后生存质量。有研究表明长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA) 可作为致癌或抑癌基因参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 在喉癌的发生发展过程中扮演重要角色^[3]。本文复习国内外相关文献, 就 LncRNA 的特性, 在肿瘤中的作用机制及与喉癌的相关性综述如下, 旨在为喉癌的早期诊断、治疗以及改善预后方面提供帮助。

1 LncRNA 的定义及来源

随着高通量测序技术的发展, 研究发现在人类

基金项目: 南京市医学科技发展项目 (YKK12093)。

作者简介: 邓陈虎, 男, 在读硕士研究生。

通信作者: 马 俭, Email: mj0607@sina.com

基因组中只有不到2%的基因可以被编码转录为蛋白质,而绝大多数基因由于缺乏完整的开放阅读框,不能编码蛋白质,称之为非编码RNA^[4]。根据其核苷酸链长度可以分为两大类,长度小于200 nt的叫短链非编码RNA, LncRNA 一般是指长度大于200 nt的RNA,位于细胞核或胞浆内^[5]。其来源大致有以下几种说法:①编码蛋白的基因结构中断从而形成LncRNA;②染色质重组形成;③由非编码基因复制过程中出现的反移位产生;④局部的复制子串联产生LncRNA;⑤基因中插入一个转座成分后产生有功能的非编码RNA^[6]。根据其与蛋白编码基因的位置关系可以分为5大类:①正义LncRNA;②反义LncRNA;③双向LncRNA;④基因间LncRNA;⑤基因内LncRNA^[7]。起初LncRNA被认为是在转录过程中,由于RNA聚合酶II低保真度转录的副产物,是一种“噪音”基因,其本身不具有生物学功能^[5]。随着生物科学技术的发展,多项研究表明LncRNA可作为一种信号分子、诱饵分子、向导分子、骨架分子参与表观遗传、转录及转录后调控等多种生物学过程,在调控肿瘤生物活性方面有重要作用^[8]。

2 LncRNA的致癌和抑癌作用

近来研究发现,LncRNA在许多恶性肿瘤,如肺癌、胃癌、肝癌和膀胱癌中都有异常表达和功能异常。异常表达的LncRNA参与了肿瘤细胞的凋亡、坏死、侵袭及转移等各种生物学过程。大多数异常表达的LncRNA在肿瘤中表现为致癌作用,仅有少数LncRNA表现为抑癌作用。转移相关的肺腺癌转录物1(MALAT1)是一种长链非编码RNA,最早是在非小细胞肺癌中发现,研究发现MALAT1在许多实体瘤中表达上调,并与癌症转移和复发相关。Lai等^[9]通过定量实时PCR在9个肝癌细胞系和112个肝细胞癌(HCC)病例中评估了MALAT1的表达,发现MALAT1在细胞系和临床组织样本中均上调,且MALAT1高表达的患者在接受肝移植(LT)后肿瘤复发的风险显著增加。此外,抑制HepG2细胞中MALAT1表达可有效降低肿瘤细胞活力、运动性、侵袭性,增加细胞凋亡的敏感性。有学者研究发现部分LncRNA能诱导肺癌细胞凋亡并增强肺癌细胞对顺铂的敏感性^[10-11]。Srivastava等^[12]采用RT-PCR法检测28例健康人,46例非恶性肿瘤患者和117例(69例原发性和48例复发病例)组织学证实的膀胱

移行细胞癌(TCC)患者的膀胱癌细胞系(T24)和尿液中的UCA1基因(尿路上皮癌相关1)表达,并将其与无效尿细胞学进行比较,结果显示,在T24细胞系中发现UCA1表达,并且癌症组UCA1的表达水平显著高于对照组。另有学者研究发现^[13]UCA1可通过增强Wnt6的表达来增加膀胱癌细胞的顺铂抗性,在顺铂治疗期间敲低UCA1表达能够降低肿瘤细胞活力,UCA1可作为克服膀胱癌化学抗性的潜在靶标。LncRNA中也有少数RNA在肿瘤的生物化学过程中发挥着抑癌作用。MEG3是第一个被发现具有肿瘤抑制功能的LncRNA,现已证实,MEG3通过影响P53的表达抑制非小细胞肺癌的细胞增殖并促进其凋亡。与正常组织相比,在非小细胞肺癌组织中,MEG3的表达下降,同时低表达MEG3的患者预后不良。MEG3过表达能降低非小细胞肺癌的增殖,促进其凋亡,阻碍其体内成瘤能力。研究表明MEG3在非小细胞肺癌中表达下调可能是受到DNA甲基化的影响,并且其调控作用是通过P53的活化调节来是实现的^[14]。P53基因位于人类染色体17p13.1,由11个外显子和10个内显子组成,其cDNA全长2074 bp。P53基因在细胞应激和肿瘤抑制中起关键作用,该基因有DNA修复、阻滞细胞周期、抑制血管生成、导致细胞凋亡等作用。野生型P53蛋白有抗细胞增殖的作用,抑制细胞生长和分裂,使其停留在G1期而不进入S期。长期以来人们认识到细胞在DNA损伤后便停止DNA复制,这是P53蛋白的表达聚集并进一步上调一系列基因表达的结果。抑癌基因中较为人们熟知的还有PTEN基因,这是一类具有磷酸脂酶活性的抑癌基因,通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路表达抑癌作用^[15]。Wei等^[16]对113例胃癌组织及癌旁正常组织进行检测,发现胃癌组织中PTEN表达水平显著低于癌旁正常组织。

3 LncRNA在喉癌发病机制中的作用

3.1 HOTAIR与喉癌

HOX基因的反义基因间RNA(HOTAIR),是一种远距离反式转录调控的RNA,位于人类12号染色体上,在RNA聚合酶II的辅助下由同源盒基因C簇(HOXC)的反义链转录而来,长度为2158个核苷酸^[17]。目前研究发现HOTAIR通过其5'-末端和3'-末端结合结构域募集polycomb抑制复合物2(PCR2)和组蛋白去甲基化酶LSD1至靶基因,通过

抑制靶基因的表达来调控肿瘤发展过程。此外 HOTAIR 还可通过影响 H3K27 甲基化转移酶 EZH2 的活性或调控 H3K4 去甲基化转移酶 JMJD3 的表达导致靶基因沉默^[18]。Li 等^[19]通过 qPCR 技术检测了 72 例喉鳞状细胞癌患者癌组织和癌旁组织中 HOTAIR 的表达水平,研究发现 HOTAIR 在肿瘤组织中的表达水平显著高于癌旁组织(16 倍),并且其表达水平与临床分期、分化程度、颈部淋巴结转移及预后统计学相关性。T3、T4 期肿瘤,伴有淋巴结转移,分化差或临床分期较晚的肿瘤患者 HOTAIR 表达水平往往较高。Kaplan-Meier 分析表明 HOTAIR 表达高的患者总生存期明显低于表达低的患者。进一步研究发现 HOTAIR siRNA 慢病毒转染技术可敲低 HOTAIR 在 Hep-2 细胞系中的表达,降低该细胞系的侵袭能力,加速细胞凋亡。研究者在 16 只小鼠皮下注射 Hep-2 细胞,构建异种移植小鼠模型后,与用 GFP 慢病毒处理的小鼠相比,用 HOTAIR siRNA 慢病毒处理的小鼠中喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)异种移植物的生长受到显著抑制,HOTAIR siRNA 处理的 LSCC 异种植物的平均肿瘤重量显著低于对照组,提示 HOTAIR 敲低可有效抑制体内 LSCC 的进展。该组研究者通过基因测序发现 HOTAIR siRNA 转导的 Hep-2 细胞显示较少甲基化,表明 HOTAIR 参与调节 PTEN 甲基化,抑制 PTEN 表达从而致癌。总之,以上研究表明 HOTAIR 可能作为喉癌患者预后的标志物,也可作为分子靶向治疗的潜在指标。Nie 等^[20]采用 RT-PCR 检测 160 对配对石蜡包埋的非癌和鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)标本以及 20 个新鲜冷冻非癌鼻咽组织中的 HOTAIR 表达水平。结果显示,HOTAIR 的表达水平在 NPC 组织中比在非癌组织中上调,并且在敲低 HOTAIR 表达后抑制了 NPC 细胞迁移,侵袭和增殖的能力。单变量和多变量分析表明具有较高 HOTAIR 水平的 NPC 患者总体存活预后较差。

3.2 H19 与喉癌

H19 基因是一种高度保守的具有印迹特征的基因,位于人类染色体 11p15.5,长度为 2.3 kb,包含 5 个外显子和 4 个内含子。主要存在于中胚层和内胚层来源的组织中,在胚胎发育过程中起着重要作用^[21]。H19 在不同的肿瘤细胞中发挥着致癌或抑癌作用,H19 通过其产物 miR-675 抑制抑癌基因 RB 的表达,在结直肠癌的发生发展中可能起到一种癌基因的作用,同时 H19 还可以通过 miR-675 调控

TGF β 1 的翻译过程来抑制前列腺癌的转移,发挥抑癌作用^[22-23]。H19 与 IGF2 构成一对印记基因,H19 基因通过与 IGF2 印记作用在表观遗传学水平调控肿瘤的发生发展。基因组印记是一种表观遗传学表达方式,在亲代的印记等位基因中只有一个父系或母系可被转录或翻译,印记基因表达异常包括印记丢失、印记基因杂合型丢失和单亲二倍体。印记丢失是指一对印记基因中原本不表达的父系或母系等位基因也得到了表达。Grbesa 等^[24]对 35 例 LSCC 患者进行 IGF2 和 H19 的印迹分析,发现了 24% 的肿瘤中出现了 H19 的印记丢失,在 33% 肿瘤和 27% 邻近的非肿瘤喉组织中观察到 IGF2 的双等位基因表达。利用 Giemsa 染色和巢式 PCR 发现幽门螺杆菌可存在于 LSCC 组织中,幽门螺杆菌发现率为 26%,但其存在似乎不影响 IGF2/H19 印记。H19 还可以通过调节 miR-148a-3p 和 DNMT1 的表达来影响 LSCC 细胞迁移、侵袭和增殖,DNA 甲基化是参与调节机制的重要因素,H19 基因上游差异甲基化区域的微缺失可导致 H19 沉默,并导致肿瘤过度生长和相关 Beckwith-Wiedemann 综合征的发生,甲基化水平被 miR-148a-3p 过表达和 H19 敲低所抑制^[25-26]。Mirisola 等^[27]用 HuGene1.0 阵列法研究了 20 个男性喉癌患者的基因表达谱,发明出一种四基因分类器,根据该预后分类器可以在不过度扩大根治性手术的前提下提高喉癌患者生存率,并且基因分析表明 H19 是喉癌基因分类最好的鉴别基因。

3.3 MALAT1 与喉癌

MALAT1 是人们最初研究肺癌时发现,是最早发现的癌症相关的 LncRNA 之一,是一种进化上高度保守和广泛表达的长链非编码 RNA,位于人类染色体 11q13,其长度超过 8 000 nt,人们将该 LncRNA 命名为肺腺癌转移相关转录本 1。研究证实 MALAT1 参与多种人类肿瘤的表达和调控,包括肺癌、肝癌、前列腺癌和胆囊癌等^[28]。罗等人研究发现 H19 在鼻咽癌中也存在高表达,可能成为鼻咽癌辅助诊断的标志^[29]。Feng 等^[30]用 RT-PCR 研究了 72 例 LSCC 肿瘤组织及其癌旁组织,发现 MALAT1 在肿瘤组织中高表达,其表达水平显著高于癌旁组织。利用慢病毒 siRNA 转染技术抑制 MALAT1 的表达后发现肿瘤细胞的增殖、转移能力降低,并且能诱导细胞的凋亡。在构建的裸鼠移植瘤模型中发现抑制 MALAT1 的表达水平后,肿瘤细胞的生长速度明显降低。Chen 等^[31]学者在授权数据库中搜索并确认了 5 种与喉癌显著相关的 LncRNA,包括 CD-

KN2B-AS1、HOTAIR、MALAT1、RRP1B 和 SRA1。其中 CDKN2B-AS1、HOTAIR 和 MALAT1 高表达,另外两种低表达。进一步化疗实验分析发现,随着顺铂和紫杉醇浓度的增加及治疗时间的延长,CDKN2B-AS1、HOTAIR 和 MALAT1 的相对表达显著下降。提示 lncRNAs 是化疗药物的靶标,为喉癌患者的治疗提供了新的分子靶点,并为新药开发提供了方向。

3.4 NEAT1 与喉癌

NEAT1 由 11 染色体上的家族性肿瘤综合征多发性内分泌肿瘤(MEN)1 型基因座转录而来^[32]。最近的研究表明,NEAT1 在各种癌症如肺癌、乳腺癌和前列腺癌中上调并具有致癌特性。Wang 等^[33]运用 qPCR 分析显示,LSCC 中 NEAT1 表达水平明显高于相应的癌旁组织,且 T3 至 T4 期,伴有淋巴结转移、分化差或临床晚期的患者表达更高水平的 NEAT1。此外,NEAT1 敲低能显著抑制 LSCC 细胞的增殖并诱导 Hep-2 细胞 G1 期阻滞和凋亡。进一步研究显示,siRNA 慢病毒转染 NEAT1 能显著抑制 LSCC 异种移植物的生长,与用 GFP 慢病毒处理的小鼠相比,用 NEAT1 siRNA 慢病毒处理的小鼠中 LSCC 异种移植物的生长受到显著抑制。NEAT1 siRNA 处理的 LSCC 异种移植物中的肿瘤重量显著低于对照组。同时,该组学者还证明了 NEAT1 通过抑制 miR-107 的表达来上调细胞周期蛋白依赖性激酶 6(CDK6),miR-107 通过结合位于 CDK6 的 3' UTR 中的 miR-107 种子互补位点直接调节 CDK6 表达。miR-107 属于 miR-103/107 家族,在多种癌症中起肿瘤抑制剂的作用。CDK6 是 CDK 家族的成员,是 G1/S 细胞周期转变期间的关键调节因子。CDK6 在头颈部鳞状细胞癌中高表达,与肿瘤进展显著相关^[34-35]。这些结果提供了 NEAT1-miR-107-CDK6 通路促进 LSCC 的发生发展证据。

4 总结与展望

现有研究表明 lncRNA 与喉癌的发生、发展密切相关,参与喉癌的侵袭、增值、凋亡、转移,可作为喉癌的早期诊断及预后的标志物。近年来,lncRNA 与肿瘤的相关研究火热,但大部分 lncRNA 的作用机制仍不十分明确。相信随着人们对基因组学研究的进一步深入,lncRNA 在基因水平上与喉癌的相关性终将明晰,届时 lncRNA 将成为喉癌治疗的新靶点,为喉癌患者的早期诊断和评估预后提供生物学标志物。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Edefonti V, Nicolussi F, Polesel J, et al. Nutrient-based dietary patterns and nasopharyngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(3):446-454.
- [3] Qiu MT, Hu JW, Yin R, et al. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research[J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(2):613-620.
- [4] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12):861-874.
- [5] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3):155-159.
- [6] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4):629-641.
- [7] Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(1):38.
- [8] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6):904-914.
- [9] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1810-1816.
- [10] Lu D, Luo P, Zhang J, et al. Patient-derived tumor xenografts of lung squamous cell carcinoma alter long non-coding RNA profile but not responsiveness to cisplatin[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):8589-8603.
- [11] Li L, Yin JY, He FZ, et al. Long noncoding RNA, SFTA1P, promoted apoptosis and increased cisplatin chemosensitivity via regulating the hnRNP-U-GADD45A axis in lung squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57):97476-97489.
- [12] Srivastava AK, Singh PK, Rath SK, et al. Appraisal of diagnostic ability of UCA1 as a biomarker of carcinoma of the urinary bladder[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11):11435-11442.
- [13] 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(7):1750-1758.
- [14] 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(1):461.
- [15] Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, et al. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN[J]. *Cell*, 1998, 95(1):29-39.
- [16] Zheng HC, Li YL, Sun JM, et al. Growth, invasion, metastasis, differentiation, angiogenesis and apoptosis of gastric cancer regulated by expression of PTEN encoding products[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8):1662-1666.
- [17] Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding

- RNA in different cancers[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(1):1-9.
- [18] Zhou X, Chen J, Tang W. The molecular mechanism of HOTAIR in tumorigenesis, metastasis, and drug resistance[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(12):1011-1015.
- [19] Li D, Feng J, Wu T, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1):64-70.
- [20] Nie Y, Liu X, Qu S, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4):458-464.
- [21] Ratajczak MZ. Igf2-H19, an imprinted tandem gene, is an important regulator of embryonic development, a guardian of proliferation of adult pluripotent stem cells, a regulator of longevity, and a passkey to cancerogenesis[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(2):171-179.
- [22] Tsang WP, Ng EK, Ng SS, et al. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3):350-358.
- [23] Zhu M, Chen Q, Liu X, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI[J]. *FEBS J*, 2014, 281(16):3766-3775.
- [24] Grbesa I, Marinkovic M, Ivkic M, et al. Loss of imprinting of IGF2, and H19, loss of heterozygosity of IGF2R, and CTCF, and *Helicobacter pylori*, infection in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86(9):1057-1066.
- [25] Wu T, Qu L, He G, et al. Regulation of laryngeal squamous cell cancer progression by the lncRNA H19/miR-148a-3p/DNMT1 axis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10):11553-11566.
- [26] Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, et al. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(9):958-960.
- [27] Mirisola V, Mora R, Esposito AI, et al. A prognostic multigene classifier for squamous cell carcinomas of the larynx[J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(1):37-46.
- [28] Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8):1895-1910.
- [29] 罗泳林, 陆爱英, 蔡永林, 等. 血浆长链非编码 RNA NEAT1 和 H19 及 MALAT1 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018, 24(3):230-235.
- Luo YY, Lu AY, Cai YL, et al. Expressions and clinical significances of plasma long non-coding RNAs NEAT1, H19 and MALAT1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2018, 24(3):230-235.
- [30] Feng J, Tian L, Sun Y, et al. Expression of long non-coding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1 is correlated with progress and apoptosis of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck Oncol*, 2012, 4(2):46.
- [31] Chen H, Xin Y, Zhou L, et al. Cisplatin and paclitaxel target significant long noncoding RNAs in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(11):246.
- [32] Choudhry H, Albukhari A, Morotti M, et al. Tumor hypoxia induces nuclear paraspeckle formation through HIF-2 α dependent transcriptional activation of NEAT1 leading to cancer cell survival [J]. *Oncogene*, 2015, 34(34):4546.
- [33] Wang P, Wu T, Zhou H, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes laryngeal squamous cell cancer through regulating miR-107/CDK6 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1):22.
- [34] Datta J, Smith A, Lang JC, et al. microRNA-107 functions as a candidate tumor suppressor gene in head and neck squamous cell carcinoma by down-regulation of protein kinase C ϵ [J]. *Oncogene*, 2012, 31(36):4045-4053.
- [35] Poomsawat S, Sanguansin S, Punyasingh J, et al. Expression of cdk6 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Oral Investig*, 2016, 20(1):57-63.

(收稿日期:2018-09-30)

本文引用格式:邓陈虎,马俭,张丙文,等. lncRNA 在喉癌发病机制中的作用及其研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(1):99-103. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901021

Cite this article as: DENG Chen-hu, MA Jian, ZHANG Bing-wen, et al. Research advances of long non-coding RNAs in laryngeal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2019, 25(1):99-103. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901021

· 消息 ·

讣告

中南大学湘雅医院耳鼻咽喉头颈外科副教授、离休干部、《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》原责任编辑, 俞诺同志因病医治无效, 于 2019 年 2 月 16 日在长沙逝世, 享年 92 岁。