

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.32.009
文章编号: 1005-8982 (2018) 32-0051-06

综述

LncRNA-ATB 在肿瘤中的表达及调控作用研究 *

姜兴明, 苏志雷, 康鹏程, 李春龙, 崔云甫

(哈尔滨医科大学附属第二医院 胆胰外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 长链非编码 RNA(lncRNA)是长度 >200 nt 非编码 RNA 家族中的重要成员。随着研究的不断深入, 人体恶性肿瘤内异常表达的 lncRNA 对肿瘤发生、发展所起到的调控作用正逐渐被认知。被转化生长因子 β 激活的长链非编码 RNA(lncRNA-ATB) 在诸多肿瘤中呈现异常表达, 并能够调控肿瘤增殖、侵袭转移、抗凋亡及耐药等恶性生物学行为。

关键词: 长链非编码 RNA; 被转化生长因子 β 激活的长链非编码 RNA; 表达; 调控作用

中图分类号: R73

文献标识码: A

Expression of lncRNA-ATB and its regulatory mechanisms in carcinomas*

Xing-ming Jiang, Zhi-lei Su, Peng-cheng Kang, Chun-long Li, Yun-fu Cui

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA), which has the length of more than 200 nt, is an important member of ncRNA family. With the progression of lncRNA researches, it has been recognized that the dysregulated lncRNAs play important regulatory roles in the occurrence and progression of many human malignant tumors. It has been found that transforming growth factor β -activated lncRNA (lncRNA-ATB) is dysregulated in various cancers and could regulate the malignant biological behaviors including proliferation, invasion, anti-apoptosis, metastasis and drug-resistance. The expression and regulatory effect of lncRNA-ATB in neoplasms will be summarized in this article.

Keywords: long non-coding RNA; lncRNA-ATB; expression; regulatory mechanism

有研究证实异常表达的 lncRNA 参与并调控了诸多肿瘤恶性生物学行为^[1-7]。被转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 激活的 lncRNA (以下简称 lncRNA-ATB) 是首个能够被 TGF β 激活的 lncRNA, 定位于 14 号染色体。研究发现 lncRNA-ATB 在人腹膜间皮细胞表型转换、丙肝相关肝硬化及子痫前期等疾病中发挥重要调控作用^[8-12]。此外, 随着对肿瘤内 lncRNA 认知的加深, 在多种人体恶性肿

瘤中 lncRNA-ATB 呈现异常表达并有调控肿瘤恶性生物学的行为。

1 LncRNA-ATB 与消化系统肿瘤

1.1 肝癌

通过实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 定量检测和临床数据分析, 肝癌中 lncRNA-ATB 为异常高表

收稿日期: 2018-05-22

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81602088); 中国博士后科学基金 (No: 2017M621305); 黑龙江省博士后科学基金 (No: LBH-Z16096); 黑龙江省卫生计生委科研课题 (No: 2016-049)

[通信作者] 崔云甫, E-mail: yfcui777@hotmail.com; Tel: 18545118603

达且与肿瘤细胞转移和患者的不良预后密切相关。对肿瘤/癌旁组织的定量测定、体外细胞实验及体内的动物模型构建：TGF β 能够促进 lncRNA-ATB 的表达，lncRNA-ATB 通过内源性海绵吸附 miR-200c 来上调下游靶基因锌指 E-盒结合同源异形盒（zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1）的表达，诱导肝癌细胞发生上皮间质化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）进而促进肿瘤的侵袭与转移；同时 lncRNA-ATB 还可以直接与 IL-11 的 mRNA 结合，并能够维持 IL-11 RNA 的稳定性，IL-11 进一步通过自分泌方式激活信号转导子与转录激活子（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）信号通路来促进肿瘤细胞的恶性定植^[13]。

在上述研究的基础上，JANG 等^[14]利用 qRT-PCR 定量检测了 100 例肝癌患者的组织样本后发现：相比于癌旁正常组织，肝癌肿瘤组织内 lncRNA-ATB 的表达呈明显上调，lncRNA-ATB 的异常表达水平与门静脉癌栓、肝内外转移、mUICC 分期及巴塞罗那临床肝癌分期密切相关，并且高表达 lncRNA-ATB 组患者的整体生存及无进展生存相对更差。lncRNA-ATB 的异常表达水平与肝癌患者临床病理学数据之间的相关性分析结果显示：更大的肿瘤（直径 >5 cm）和 lncRNA-ATB 的高表达水平可以作为肝癌患者整体生存情况的独立判断因素^[14-15]。

中药抗癌剂黄芪甲苷 IV（astragaloside IV, AS-IV）对肿瘤的发生发展具有抑制作用，AS-IV 可以抑制肝癌肿瘤细胞 EMT 的发生，降低其迁移能力，且能以剂量和时间方式梯度性下调肝癌肿瘤细胞内 lncRNA-ATB 的表达。此外，AS-IV 通过下调 lncRNA-ATB 表达来促进 IL-11/STAT3 信号通路的失活，进而诱导肿瘤细胞发生凋亡和抑制增殖。在体外实验中，利用过表达载体转染外源性上调 lncRNA-ATB 的表达能在一定程度上逆转 AS-IV 对肿瘤细胞增殖、迁移及 EMT 的抑制作用^[16]。

1.2 结肠癌

IGUCHI 等^[17]在结肠癌患者 lncRNA-ATB 表达情况及其作用的研究中，通过 qRT-PCR 定量检测，结果显示 lncRNA-ATB 呈异常上调表达。对 lncRNA-ATB 表达情况与临床数据的分析结果显示：lncRNA-ATB 的高水平表达与更大的肿瘤体积、癌肿的浸润深度、淋巴侵袭、血管侵犯及淋巴结转移密切相关，术后出现血行转移复发的结肠癌患者的 lncRNA-ATB 表达水

平呈明显升高，且高表达 lncRNA-ATB 组患者的预后相对不良。

后续的实验研究也发现 lncRNA-ATB 在结肠癌中的异常高表达，并且在伴有转移的结肠癌肿瘤组织内 lncRNA-ATB 的上调表达程度更高，而 E-cad 的表达呈相反趋势且两者的表达变化呈负相关，lncRNA-ATB 和 E-钙粘蛋白（E-cadherin, E-cad）的平均表达水与结肠癌的 pN 分期和 AJCC 分期密切相关。lncRNA-ATB 高表达组患者的术后整体生存和无病生存期均更短，且 lncRNA-ATB 可以作为结肠癌预后的独立判定因素，E-cad 可以辅助 lncRNA-ATB 对预后的评估，且在接受手术治疗 1 个月后患者血清内 lncRNA-ATB 的表达呈现上升趋势。借助不同特性的结肠癌肿瘤细胞系（高转移性细胞/低转移性细胞），体外细胞水平实验结果显示：高转移性结肠癌肿瘤细胞内 lncRNA-ATB 的表达水平更高，外源性沉默 lncRNA-ATB 能够显著抑制细胞的增殖、迁移及 EMT^[18]。高表达的 lncRNA-ATB 不仅能够促进结肠癌肿瘤细胞的侵袭转移能力，还可以通过与 IL-11mRNA 相结合来维持其 RNA 稳定性，进而上调 IL-11 的表达与分泌^[19]。此外，中药抗癌剂健脾消癌方能够抑制 TGF β 诱导的 lncRNA-ATB 上调表达，进而通过 miR-200a/ZEB1 调控轴来降低结肠癌肿瘤细胞的转移能力^[20]。

1.3 胃癌

胃癌中 lncRNA-ATB 呈异常上调表达且其表达水平与血管侵犯密切相关，lncRNA-ATB 高表达组患者的术后生存时间更短；并且 lncRNA-ATB 的表达水平可以作为胃癌患者预后的独立判定因素。转化生长因子 b 能够上调胃癌肿瘤细胞内 lncRNA-ATB 和 ZEB1/CDH1 的表达和下调 miR-200c 的表达并促进肿瘤细胞发生 EMT；组织定量检测和相关性分析显示 TGF β 与 lncRNA-ATB 和 ZEB1 与 lncRNA-ATB 间均呈正相关，而 lncRNA-ATB 与 miR-200c 间呈负相关^[21]。换言之，胃癌中高表达的 lncRNA-ATB 通过 TGF β /miR-200c/ZEB1 轴促进肿瘤细胞发生 EMT，进而增强其侵袭转移能力。

在体外，利用小 RNA 干扰（small interfering RNA, siRNA）转染外源性沉默 lncRNA-ATB 能够显著抑制胃癌肿瘤细胞的增殖并阻滞细胞周期。针对胃癌中 lncRNA-ATB 促癌作用机制的研究发现：lncRNA-ATB 可以作为竞争性内源 RNA（competing endogenous RNA, ceRNA）直接结合 miR-141-3p，通

过非编码 RNA 间的相互作用 (lncRNA-miRNA), 阻断 miR-141-3p 与下游靶基因 TGF β 3' - 非翻译区 (untranslated region, UTR) 的结合, 从而实现 TGF β 表达水平的调控, 且现有研究已证实 TGF β 可以促进 lncRNA-ATB 的表达^[22]。上述实验研究结果表明: 胃癌中 lncRNA-ATB 能够通过 miR-141-3p/TGF β 正反馈调控环路来维持自身的持续性异常高表达。

2 LncRNA-ATB 与泌尿系统肿瘤

2.1 肾细胞癌

研究发现在肾细胞癌肿瘤组织和肿瘤细胞中 lncRNA-ATB 呈上调表达, 伴有转移的肾癌组织内 lncRNA-ATB 的表达相对更高, 并且 lncRNA-ATB 的表达水平与肿瘤分期、组织学分级、血管侵犯、淋巴转移及癌肿远处转移密切相关。此外, 利用 siRNA 沉默肿瘤细胞内 lncRNA-ATB 的表达后能够明显抑制细胞增殖与迁移侵袭、阻滞 EMT 并诱导细胞发生凋亡^[23]。后续研究进一步指出: 高表达 lncRNA-ATB 组肾细胞癌患者的整体生存时间更短, 并且 lncRNA-ATB 的表达水平可以作为肾细胞癌患者整体生存情况的独立判断因素^[24]。

2.2 前列腺癌

前列腺癌中呈异常高表达的 lncRNA-ATB 与癌肿的组织学分级、术前 PSA 水平、病理分期、Gleason 评分、淋巴转移及血管淋巴浸润密切相关, 高 lncRNA-ATB 表达组患者化疗后的无复发生存时间更短。体外细胞学实验中, 利用 siRNA 外源性沉默 lncRNA-ATB 表达能够抑制肿瘤细胞的增殖并影响细胞周期蛋白的表达 (cyclin E/cyclin D1/p27/p21); lncRNA-ATB 还能够调控磷酸肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路的激活情况, PI3K/AKT 信号通路的激活可以影响 EMT marker 基因 ZEB1 和锌指蛋白 217 (zinc finger protein 217, ZNF217) 的表达^[25]。综上, 前列腺癌中高表达的 lncRNA-ATB 通过直接调控细胞周期蛋白 (cyclin E/cyclin D1/p27/p21) 和借助 PI3K/AKT 信号通路间接调控 ZEB1/ZNF217 的表达, 进而促进肿瘤细胞的增殖和 EMT 能力。

2.3 膀胱癌

对膀胱癌中 lncRNA-ATB 作用的研究发现: 过表达 lncRNA-ATB 能够促进膀胱癌肿瘤细胞的增殖及迁移侵袭能力; lncRNA-ATB 通过与 miRNA 相互

作用来内源性海绵吸附 miR-126, 阻断 miR-126 与下游靶基因 KRAS 3' -UTR 的结合, 上调促癌基因鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten ras oncogene homolog, KRAS) 的表达, 高表达的 KRAS 进一步激活 PI3K/AKT 和雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路, PI3K/AKT 和 mTOR 信号通路两者的活化与肿瘤的增殖及侵袭转移密切相关。上述研究结果提示: 膀胱癌中 lncRNA-ATB 通过对 miR-126/KRAS/PI3K-AKT+mTOR 轴的调控来增强肿瘤的恶性生物学行为^[26]。

3 LncRNA-ATB 与呼吸系统肿瘤

3.1 非小细胞肺癌

研究发现 lncRNA-ATB 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的肿瘤组织和肿瘤细胞内均为上调表达; 组织内异常高表达的 lncRNA-ATB 与 NSCLC 的癌肿大小、淋巴结转移及癌肿远处转移密切相关, 并且高表达 lncRNA-ATB 组患者的术后生存情况相对更差。在上述研究的基础上, KE 等^[27] 研究显示通过转染 siRNA 来外源性下调 lncRNA-ATB 的表达, 肿瘤细胞的增殖、细胞周期的推进及迁移转移能力均受到明显抑制, 更多肿瘤细胞发生了凋亡。

3.2 肺腺癌

对 85 例肺腺癌患者及 65 例健康体检者的临床样本进行 qRT-PCR 定量检测后发现: 肿瘤组织内 lncRNA-ATB 的表达明显高于对应正常组织, 肿瘤患者血清内的 lncRNA-ATB 的表达同样高于正常受试者; 肿瘤患者组织样本与血清样本内 lncRNA-ATB 的表达水平呈正相关, 并且两者的表达水平与 TNM 分期、癌肿大小及淋巴转移密切相关^[28]。此外, 通过对 lncRNA-ATB 表达水平与患者临床资料的单 / 多因素变量分析, 肺腺癌患者组织 / 血清样本内 lncRNA-ATB 的表达水平可以用于疾病的诊断且其敏感性高于癌胚抗原^[28]。

4 LncRNA-ATB 与其他肿瘤

4.1 骨肉瘤

实验研究结果显示在骨肉瘤中 lncRNA-ATB 呈上调表达, 且其表达水平与肿瘤的 Enneking 分期、癌肿转移及复发密切相关, 高表达 lncRNA-ATB 意味着较低的无复发生存率和较差的整体生存情况。此外, 骨肉瘤患者血清中 lncRNA-ATB 同样为上调表

达,并且能够对肿瘤患者与健康人群进行区分,同时具有较高的特异性和敏感性。体外细胞水平实验研究:lncRNA-ATB通过ceRNA机制调控miR-200s,竞争性结合miR-200s,阻断miR-200s与下游靶向基因ZEB1/ZEB2 3'-UTR的结合,而上调表达的ZEB1/ZEB2能够促进肿瘤细胞的增殖、迁移与转移能力,并且肿瘤组织内lncRNA-ATB/miR-200s/ZEB1-2间的表达密切相关;反向调控miR-200s可以在体外和体内同时降低lncRNA-ATB对骨肉瘤肿瘤细胞的促癌作用^[29]。此外,TGF β 可以诱导lncRNA-ATB的上调表达来抑制miR-30a对下游的EMT marker基因ZEB1和E-cad的调控(lncRNA-ATB/miR-30a/ZEB1+E-cad),lncRNA-ATB通过上调ZEB1/E-cad两者的表达来增强骨肉瘤肿瘤细胞的转移能力^[30]。

4.2 胶质瘤

相比于正常脑组织及脑胶质细胞,胶质瘤肿瘤组织和肿瘤细胞内lncRNA-ATB为上调表达状态,并且高表达lncRNA-ATB患者的病理分级更高而整体生存时间更短。在体外细胞实验和裸鼠成瘤实验中下调lncRNA-ATB表达后,胶质瘤肿瘤细胞的增殖、迁移与转移能力明显下降,体内移植瘤的生长速度更慢。同时,研究还发现:lncRNA-ATB通过内源性竞争机制与胶质瘤内抑癌性的miR-200a结合,导致miR-200a失去对下游目标基因TGF β 2的调控,最终促使致癌性基因TGF β 2的高水平表达;外源性过表达miR-200a能够遏制lncRNA-ATB对胶质瘤肿瘤细胞恶性生物学行为的促进作用;综上,胶质瘤中高表达的lncRNA-ATB通过对miR-200a/TGF β 2轴的调控来促进肿瘤的恶性生物学行为^[31-32]。

4.3 乳腺癌

HER2阳性乳腺癌对曲妥珠单抗耐药(trastuzumab resistant, TR)的研究中发现:耐药组患者肿瘤组织及TR乳腺癌肿瘤细胞内lncRNA-ATB的表达水平更高,过表达lncRNA-ATB能够促进TR细胞的耐药与侵袭能力。借助组织定量与体外实验(载体构建与细胞实验),TR乳腺癌中lncRNA-ATB通过ceRNA结合miR-200c来上调ZEB1和ZNF127的表达,高表达的ZEB1/ZNF127能够促进乳腺癌肿瘤细胞发生EMT和对曲妥珠单抗的耐药^[33]。

4.4 乳头状甲状腺癌

对64例乳头状甲状腺癌(papillary thyroid cancer, PTC)组织样本的进行定量检测:相较于对应正常组

组织,PTC肿瘤组织内lncRNA-ATB呈异常上调表达;并且,在细胞学水平实验,通过转染来外源性沉默lncRNA-ATB后能够明显降低PTC肿瘤细胞的增殖与迁移能力。对所得到的定量检测结果进行数据统计,与患者的临床数据进行分析显示,高表达的lncRNA-ATB与癌肿大小及淋巴结转移呈负相关;受试者工作曲线分析表明:lncRNA-ATB的表达水平可以用于对PTC肿瘤组织/正常组织和伴有/无淋巴转移的PTC患者进行区分^[34]。

4.5 淋巴瘤与宫颈癌

淋巴瘤中lncRNA-ATB可以作为ceRNA,通过竞争性结合miR-200c,遏制miR-200c与下游靶分子KRAS 3'-UTR的结合,上调促癌基因KRAS的表达水平,进而促进肿瘤细胞的增殖;外源性沉默lncRNA-ATB能够明显抑制人淋巴瘤Raji细胞的增殖,阻滞更多细胞停滞于细胞周期的G1期,并诱导肿瘤细胞发生凋亡^[35]。在宫颈癌肿瘤组织和肿瘤细胞内lncRNA-ATB为异常上调表达,并且高表达的lncRNA-ATB与高鳞状细胞癌抗原、更大的癌肿、淋巴结转移及宫颈癌FIGO(international federation of gynecology and obstetrics)分期密切相关。此外,高lncRNA-ATB表达组患者的整体生存情况更差;多因素变量分析结果显示:lncRNA-ATB的表达水平可以作为宫颈癌患者整体生存时间以及早期复发评估的独立危险因素^[36]。

4.6 LncRNA-ATB的异常低表达

通过qRT-PCR对150例胰腺癌患者的肿瘤组织和对应正常组织以及肿瘤细胞和正常导管上皮细胞内lncRNA-ATB表达进行定量检测,结果显示在胰腺癌肿瘤组织和肿瘤细胞内lncRNA-ATB为下调表达,并且其表达水平与淋巴结转移、神经侵犯及肿瘤临床分期密切相关,低表达lncRNA-ATB组患者的整体生存相对更差。借助多因素变量分析(lncRNA-ATB表达水平与患者预后情况),低表达的lncRNA-ATB可以作为胰腺癌患者不良预后的独立判断因素^[37]。其利用qRT-PCR定量检测,发现在乳腺癌中lncRNA-ATB呈异常下调表达,而这与胰腺癌中lncRNA-ATB表达的检测结果相一致^[38]。通过转染来外源性沉默lncRNA-ATB表达后,能够增强乳腺癌肿瘤细胞的增殖与侵袭能力并上调EMT marker基因ZEB1和ZNF17的表达;进一步的研究结果提示lncRNA-ATB是通过ceRNA机制结合miR-200c来完成上述调控作用,而抑制

miR-200c 的表达能够逆转下调 lncRNA-ATB 对肿瘤细胞侵袭的促进作用^[39]。lncRNA-ATB 在大部分恶性肿瘤中呈现异常上调表达并能够促进肿瘤的多种恶性生物学行为。然而, 在胰腺癌和乳腺癌中 lncRNA-ATB 出现了低表达的情况, 这可能与恶性肿瘤间的异质性及其自身特征有关, 其具体的详细调控机制以及呈现不用表达水平的原因有待于后续的进一步深入研究。

5 总结与展望

随着研究的不断深入, 肿瘤内 lncRNA 的异常表达及其调控作用正逐步被揭示, 可以肯定在人体恶性肿瘤发生发展过程中 lncRNA 扮演了极为重要的角色。长链非编码 RNA-ATB 是首个被发现受 TGF β 激活的 lncRNA, 研究证实 lncRNA-ATB 能够调控机体诸多病理生理过程, 在绝大部分恶性肿瘤中呈现异常上调表达, 促进肿瘤的多种恶性生物学行为, 同时展现出多种途径的复杂调控机制; 并且 lncRNA-ATB 的异常表达水平与肿瘤的病理生理学特征以及患者预后等密切相关。现有研究仅仅是肿瘤内 lncRNA-ATB 功能解析的初始阶段, 不同肿瘤内 lncRNA-ATB 所呈现出的异常高/低表达水平以及更深层面的 lncRNA-ATB 调控机制的探索, 有待后续的进一步研究。相信随着研究的不断深入, 定将会逐步揭示肿瘤内 lncRNA-ATB 所扮演的各种角色, 为肿瘤的综合诊治提供新的理论依据与干预靶点。

参 考 文 献:

- [1] MCHUGH C A, CHEN C K, CHOW A, et al. The xist lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3[J]. *Nature*, 2015, 521(7551): 232-236.
- [2] SCAROLA M, COMISSO E, PASCOLO R, et al. Epigenetic silencing of Oct4 by a complex containing SUV39H1 and Oct4 pseudogene lncRNA[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7631.
- [3] ENGREITZ J M, HAINES J E, PEREZ E M, et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 452-455.
- [4] 彭武建, 王红蕾, 欧阳昕, 等. 系统性红斑狼疮患者长链非编码 RNA 差异性表达研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(11): 42-47.
- [5] GRELET S, LINK L A, HOWLEY B, et al. A regulated PNUMS mRNA to lncRNA splice switch mediates EMT and tumour progression[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1105-1115.
- [6] 程洁, 王博. 长链非编码 RNA GAS5 在子宫内膜癌中的表达及对肿瘤侵袭的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(10): 57-61.
- [7] LI J L, LI Z L, ZHENG W Y, et al. LncRNA-ATB: An indispensable cancer-related long noncoding RNA[J]. *Cell Prolif*, 2017, 50(6): 12381.
- [8] 车明文, 龚翔, 张小金, 等. LncRNA-ATB 在高糖诱导的人腹膜间皮细胞表型转换及增殖中的作用 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(11): 985-991.
- [9] FU N, ZHAO S X, KONG L B, et al. LncRNA-ATB/microRNA-200a/ β -catenin regulatory axis involved in the progression of HCV-related hepatic fibrosis[J]. *Gene*, 2017, 618: 1-7.
- [10] LIU X J, CHEN H Q, KONG W Q, et al. Down-regulated long non-coding RNA-ATB in preeclampsia and its effect on suppressing migration, proliferation, and tube formation of trophoblast cells[J]. *Placenta*, 2017, 49: 80-87.
- [11] LIU Y, LI Y, XU Q, et al. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864(2): 420-431.
- [12] QIU J, CHEN Y H, HUANG G, et al. Transforming growth factor- β activated long non-coding RNA ATB plays an important role in acute rejection of renal allografts and may impacts the postoperative pharmaceutical immunosuppression therapy[J]. *Nephrology*, 2017, 22(10): 796-803.
- [13] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681.
- [14] JANG S Y, KIM G, PARK S Y, et al. Clinical significance of lncRNA-ATB expression in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 78588-78597.
- [15] 姜峰, 范庆, 魏士博, 等. lncRNA-ATB 在人肝癌组织中的表达及意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(14): 2269-2272.
- [16] LI Y L, YE Y, CHEN H Y. Astragaloside IV inhibits cell migration and viability of hepatocellular carcinoma cells via suppressing long noncoding RNA ATB[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 134-141.
- [17] IGUCHI T, UCHI R, NAMBARA S, et al. A long noncoding RNA, lncRNA-ATB, is involved in the progression and prognosis of colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1385-1388.
- [18] YUE B, QIU S L, ZHAO S L, et al. LncRNA-ATB mediated E-cadherin repression promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(3): 595-603.
- [19] 李薇, 孙锋, 吴雪松, 等. lncRNA-ATB 促进结肠癌细胞侵袭与转移的机制研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(14): 33-39.
- [20] 罗吉, 罗燕, 李勇敏, 等. 健脾消癌方对结肠癌 TGF- β /lncRNA-ATB/miR-200a 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6): 161-166.
- [21] SAITO T, KURASHIGE J, NAMBARA S, et al. A long non-coding rna activated by transforming growth factor- β is an independent prognostic marker of gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): S915-S922.
- [22] LEI K C, LIANG X, GAO Y W, et al. Lnc-ATB contributes to

- gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGF β 2 feedback loop[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 514-521.
- [23] XIONG J, LIU Y, JIANG L, et al. High expression of long non-coding RNA lncRNA-ATB is correlated with metastases and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(4): 378-384.
- [24] QI J J, LIU Y X, LIN L. High expression of long non-coding RNA ATB is associated with poor prognosis in patients with renal cell carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(12): 2835-2839.
- [25] XU S, YI X M, TANG C P, et al. Long non-coding RNA ATB promotes growth and epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in human prostate carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 10-22.
- [26] ZHAI X Q, XU W. Long noncoding RNA ATB promotes proliferation, migration and invasion in bladder cancer by suppressing microRNA-126[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(7): 1063-1072.
- [27] KE L, XU S B, WANG J, et al. High expression of long non-coding RNA ATB indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(5): 599-605.
- [28] 徐丹, 李军川. 肺腺癌组织和血清中 lncRNA-ATB 表达及临床意义分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 21(3): 218-222.
- [29] HAN F, WANG C H, WANG Y, et al. Long noncoding RNA ATB promotes osteosarcoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-200s[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(4): 770-783.
- [30] 吴玉娟, 曹镐禄, 何华宾, 等. TGF- β 上调 lncRNA-ATB 促进骨肉瘤细胞 MG-63 细胞转移的实验研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2018, 38(1): 5-10.
- [31] MA C C, XIONG Z, ZHU G N, et al. Long non-coding RNA ATB promotes glioma malignancy by negatively regulating miR-200a[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 90.
- [32] 张新雨, 马春春, 卞尔保, 等. 敲减长链非编码 RNA ATB 抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(8): 1123-1128.
- [33] SHI S J, WANG L J, YU B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11652-11663.
- [34] FU X M, GUO W, LI N, et al. The expression and function of long noncoding RNA lncRNA-ATB in papillary thyroid cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3239-3246.
- [35] 赵伟, 李晓明. 被转化生长因子 β 活化的长链非编码 RNA 对人淋巴瘤 Raji 细胞增殖、周期及凋亡的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(5): 18-23.
- [36] CAO W, PENG T, ZHOU Y. Long noncoding RNA activated by transforming growth factor- β promotes cancer development and is a prognostic marker in cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5): 801-806.
- [37] QU S B, YANG X S, SONG W J, et al. Downregulation of lncRNA-ATB correlates with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3933-3938.
- [38] NIKPAYAM E, SOUDYAB M, TASHARROFI B, et al. Expression analysis of long non-coding ATB and its putative target in breast cancer[J]. *Breast Dis*, 2017, 37(1): 11-20.
- [39] 李娟, 何力, 高青山. 长链非编码 ATB 通过抑制 miR-200c 的表达促进乳腺癌细胞的侵袭转移 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(22): 2163-2168.

(李科 编辑)