

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.03.010

长链非编码 RNA 对泌尿系统肿瘤耐药性的影响研究进展*

刘春丽 综述 康维亭[△] 审校

(皖北卫生职业学院临床医学与医学技术系,宿州 234000;山东大学附属省立医院,济南 250014)

摘要 长链非编码 RNA 是大小超过 200 个核苷酸的转录本,不具备蛋白质编码潜力。长链非编码 RNA 调控机体的多种生理和病理过程,例如表观遗传学调控、转录调控及转录后调控。越来越多的研究发现长链非编码 RNA 在肿瘤化疗耐药性和敏感性方面发挥重要作用。其分子机制越来越受到研究者重视,具有重要的研究价值,可为肿瘤耐药性的治疗提供新途径。本文就长链非编码 RNA 在泌尿系统肿瘤耐药性方面的研究进展作一综述。

关键词 长链非编码 RNA;泌尿系统;肿瘤;耐药性

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2019)06-196-05

Long non-coding RNA in drug resistance of urological tumors

LIU Chunli, KANG Weiting

(Department of Clinical Medicine and Medical Technology, North Anhui Health Vocational College, Suzhou 234000, China;
Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250014, China)

Abstract: Long non-coding RNAs are transcripts over 200 nucleotides in size and have no protein coding potential. Long non-coding RNA regulates a variety of physiological and pathological processes in the body, and the mechanisms are diverse, including epigenetic regulation, transcriptional regulation, and post-transcriptional regulation. A growing number of studies have found that long non-coding RNAs play an important role in tumor chemoresistance and sensitivity. The precise molecular mechanisms of long non-coding RNA regulation of tumor drug resistance are not fully understood which may provide a new approach to the treatment of tumor resistance. This article reviews the researches of long non-coding RNA in drug resistance of urological tumors.

Keywords: Long-chain non-coding RNA; Urinary system; Cancer; Drug resistance

在全球范围内,肿瘤是人类死亡的主要原因之一,而化疗是治疗肿瘤的主要方法之一。虽然肿瘤的化疗取得了重大进展,但化疗耐药性成为临床治疗的主要障碍,导致患者预后不良。目前认为,肿瘤特异性耐药的原因与药物诱导的基因功能非突变修饰(表观假说)、药物诱导的随机突变事件(遗传假设)以及药物诱导的核型改变有关。然而,肿瘤特异性耐药性的关键因素尚未完全知晓。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是参与人类肿瘤起始和进展的关键分子调节剂。越来越多的证据揭示 lncRNA 在肿瘤耐药性中发挥重要作用,并且 lncRNA 表达谱的改变与肿瘤的耐药性密切相关。lncRNA 介导的耐药性是一种新发现的耐药机制,通过调控 lncRNA 寻找新的治疗药物或手段从而克服肿瘤化疗耐药性无疑具有重大的应用价值。

1 lncRNA

1.1 lncRNA 的结构及分类

人类基因组测序数据表明,98% 的 DNA 序列

* [基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81572534);山东省医药卫生科技发展计划(2016WSB01033)

[△] [通信作者] 康维亭, E-mail: weiting_kang@mail.sdu.edu.cn

转录活跃,可转录成 RNA,但只有 2% 的 DNA 可转录成 mRNA 并翻译成蛋白质,大多数 RNA 不具备翻译成蛋白质的能力,因此被称为非编码 RNA (ncRNAs),其中长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 被称为 lncRNA^[1]。大多数 lncRNA 局限于细胞核,某些 lncRNA 特异性地分布在细胞质中,其结构包括近端启动子序列、内含子或外显子序列以及二级 RNA 结构^[2]。lncRNA 通常分为 4 种类型:1)反义 lncRNA,在蛋白质编码基因内部起始并以与编码外显子重叠的相反方向转录;2)内含子 lncRNA,在蛋白质编码基因的内含子内向任一方向起始而不重叠外显子;3)双向 lncRNA,以不同方式从蛋白质编码基因的启动子启动的转录物,通常在几百个碱基对内;4)基因间 lncRNA,来自蛋白质编码基因的独立转录单元^[1]。

1.2 lncRNA 的功能

lncRNA 发挥作用的方式多种多样,除了与

DNA 相互作用,也可与蛋白质、RNA 或者蛋白复合物结合相互作用,在转录水平、转录后水平及蛋白质水平发挥调节作用。lncRNA 可通过信号分子、诱饵、向导和脚手架等经典方式发挥作用^[3],可调节包括 X 染色体失活、印记反应、侵袭转移、肿瘤干细胞分化及天然免疫和获得性免疫等过程^[1,4]。lncRNA 作为主要的调节性 RNA,在表观遗传或遗传水平上调节基因的表达,越来越多的证据揭示 lncRNA 在肿瘤耐药性中的重要作用,并且其表达谱的改变与肿瘤的耐药性密切相关。lncRNA 介导的耐药性是一种新发现的耐药机制,在泌尿系统肿瘤耐药性方面也发挥重要作用。

2 lncRNA 与泌尿系统肿瘤耐药性

lncRNA 在泌尿系统肿瘤耐药性方面的研究日益增多,为泌尿系肿瘤耐药性的治疗提供更多的理论基础及潜在的治疗靶点。见表 1。

表 1 lncRNA 与泌尿系统肿瘤耐药性的汇总表

编号	lncRNA 的名称	肿瘤类型	耐受药物	机制	文献
1	UCA1	膀胱癌	顺铂/吉西他滨	UCA1/CREB/miR-196a-5p/p27Kip1	[5]
				Wnt6	[6]
		前列腺癌	多西紫杉醇	UCA1/miR-204/Sirt1	[7]
2	CUDR	膀胱癌	阿霉素/依托泊苷/顺铂	caspase3	[8]
3	GAS5	肾细胞癌	索拉非尼	GAS5/miR-21/SOX5	[9]
		膀胱癌	阿霉素	Bcl2	[10]
4	lncRNA-LET	膀胱癌	吉西他滨	lncRNA-LET/NF90/miR-145	[11]
5	MEG3	膀胱癌	顺铂	bcl-2, caspase-3 和 bax	[12]
6	lncRNA-SARCC	肾细胞癌	舒尼替尼	AR、AKT、MMP-13、K-RAS 和 P-ERK	[13]

2.1 lncRNA UCA1 与泌尿系统肿瘤耐药性

2006 年, Wang 等^[7]首次分离出尿路上皮癌相关 1 (UCA1), 全长为 1,439 bp, 在膀胱移行细胞癌中显著上调。临床试验表明, UCA1 对膀胱癌的诊断具有高度特异性 (91.8%) 和敏感性 (80.9%), 特别是浅表性 G2-G3 期患者, 敏感性高达 91.1%^[14]。体外实验发现, 沉默 UCA1 可以抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 降低膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨的化疗抗性, 而过表达 UCA1 可增加膀胱癌细胞的化疗抗性。UCA1 激活转录因子 CREB, 进而诱导 miR-196a-5p 表达, miR-196a-5p 可通过靶向 p27Kip1 抑制 UCA1 诱导的抗顺铂/吉西他滨凋亡^[5]。此外, UCA1 可通过增强 Wnt6 的

表达来增加膀胱癌细胞的顺铂抗性^[6]。同样, 有学者研究发现在顺铂耐药的膀胱癌患者中, UCA1 表达上调, 顺铂耐药膀胱癌细胞中 UCA1 表达水平也增加。过表达 UCA1 可以显著增加顺铂治疗期间的细胞增殖能力, 而沉默 UCA1 可以降低顺铂治疗期间的细胞增殖能力。抑制 UCA1 的表达可逆转顺铂抗性膀胱癌细胞的药物抗性。UCA1 在前列腺癌细胞中也发挥重要作用, UCA1/miR-204/Sirt1 轴调节前列腺癌细胞对多西紫杉醇的敏感性^[7]。此外, UCA1 在肺腺癌抗顺铂耐药^[15]、宫颈癌抗顺铂耐药^[16]、胃癌抗阿霉素耐药^[17]中均发挥重要作用。UCA1 在顺铂/吉西他滨耐药中的重要作用提示 UCA1 可能是膀胱癌化疗的潜在治疗靶

点。

2.2 LncRNA CUDR 与泌尿系统肿瘤耐药性

癌症上调抗药性基因 (CUDR) 具有抵抗药物诱导细胞凋亡的生物学功能,首次发现在阿霉素抗性的人类鳞状细胞癌中^[18],后证实为 UCA1。CUDR cDNA 序列中没有明显的开放阅读框架,并且未检测到重组蛋白质,推测 CUDR 可能发挥其作为非编码 RNA 的功能。CUDR 可能通过 caspase3 依赖性细胞凋亡调节阿霉素和依托泊苷的抗性以及细胞转化。CUDR 在结肠癌、宫颈癌、肺癌和膀胱癌中表达上调,过表达的 CUDR 显著增强膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭。过表达 CUDR 可拮抗顺铂诱导的膀胱癌细胞凋亡,并促进体内膀胱癌细胞的致瘤性^[8]。CUDR 表达上调在诱导癌细胞中的药物抗性中起重要作用。

2.3 LncRNA GAS5 与泌尿系统肿瘤耐药性

LncRNA GAS5 位于染色体 1q25.1,在多种癌症中 GAS5 表达下调,如前列腺癌^[19]、卵巢癌^[20]以及非小细胞肺癌^[21]。GAS5 的低表达与癌症患者的预后较差有关,也是癌症化学抗性的主要调节剂。在前列腺癌细胞中,异常低水平的 GAS5 可能降低化学治疗剂的有效性^[22]。在索拉非尼耐药性肾细胞癌中,GAS5 的表达下调。过表达 GAS5 可增加肾细胞癌对索拉非尼治疗的敏感性,而沉默 GAS5 的表达提高肾细胞癌对索拉非尼治疗抗性。进一步研究发现 GAS5 作为竞争性内源 RNA 抑制 miR-21,调控其下游靶标 SOX5。GAS5 通过 miR-21/SOX5 轴调控肾细胞癌抗索拉非尼耐药性^[9]。

在膀胱移行细胞癌组织和细胞中,GAS5 低表达,其表达水平与膀胱移行细胞癌病理级别相关。过表达的 GAS5 可显著抑制膀胱癌细胞的增殖能力,促进阿霉素诱导的抗阿霉素耐药细胞的凋亡。GAS5 通过 Bcl2 调节膀胱癌对阿霉素的化疗耐药性,调控膀胱癌对阿霉素的化疗耐药性。总之,lncRNA GAS5 是膀胱移行细胞癌患者无病存活的预后生物标志物,并且作为抑制膀胱癌细胞恶性增殖和阿霉素抗性的肿瘤抑制基因^[10]。

此外,GAS5 作为 miR-222 的分子海绵抑制 PTEN 的表达增加乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感^[23];通过 miR-181c-5p 调节 Hippo 信号通路调控胰腺癌细胞的耐药性^[24];与 PTEN 竞争性结合 miR-21 调节非小细胞肺癌对顺铂的化学敏感性^[25]或者通过调节 Akt 的磷酸化影响宫颈癌中的

顺铂耐药性^[26];通过抑制自噬增强非小细胞肺癌细胞的顺铂敏感性^[27]。

2.4 LncRNA-LET 与泌尿系统肿瘤耐药性

LncRNA LncRNA-LET 位于染色体 15q24.1, LncRNA-LET 的低表达与癌症转移相关^[28-29]。研究发现在吉西他滨治疗期间,长链非编码 RNA LncRNA-LET 在化学耐药性膀胱癌中下调,过表达 LncRNA-LET 可延长吉西他滨治疗后引起的肿瘤复发时间。由吉西他滨诱导的 TGF β /SMAD 通过影响 LncRNA-LET 启动子中的 SMAD 结合元件 (SBE) 而直接抑制 LncRNA-LET 的表达,而 LncRNA-LET 的表达下调增加 NF90 蛋白的稳定性,NF90 是 LncRNA-LET 介导的膀胱癌干细胞特性必需的。作为 RNA 结合蛋白,NF90 可直接抑制 miR-145 的生物合成,从而增加致膀胱癌的干性。使用 TGF- β RI 特异性抑制剂 LY2157299 治疗吉西他滨抗性异种移植物,可增加膀胱癌对吉西他滨的敏感性并显著降低体内肿瘤发生率。TGF- β 1 的过表达以及 LncRNA-LET 和 miR-145 水平的降低预示膀胱癌患者预后不良。总之,吉西他滨诱导的 TGF β 1 失调通过 LncRNA-LET/NF90/miR-145 轴增强膀胱癌细胞干性并促进膀胱癌化学抗性^[11]。通过调控 LncRNA-LET/NF90/miR-145 轴可调控膀胱癌的化学抗性,为治疗提供新的理论基础及靶点。

2.5 LncRNA MEG3 与泌尿系统肿瘤耐药性

LncRNA MEG3 位于染色体 14q32.2,在多种癌细胞系中表达下降,与肿瘤的发生和化学抗性有关。过表达 MEG3 后基质金属蛋白酶 (MMP)2 和 MMP-9 的表达和活性减弱,膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力也减弱。过表达 MEG3 后下调 bcl-2 表达、上调 caspase-3 和 bax 的表达,增加膀胱癌细胞的凋亡和对化疗药物顺铂的敏感性。研究表明 MEG3 的过表达能抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭并增强膀胱癌细胞的顺铂化学敏感性^[12]。

LncRNA MEG3 的作用机制多种多样,MEG3 作为竞争性内源 RNA 抑制奥沙利铂抗性细胞的 miR-141 的表达^[30];通过调节 miR-21-5p/SOX7 轴诱导非小细胞肺癌细胞的顺铂敏感性^[31];通过自噬调控神经胶质瘤对顺铂的化学敏感性^[32]等。LncRNA MEG3 在抗泌尿系统肿瘤的耐药性方面可能存在更多的作用机制有待于研究,发现泌尿系统肿瘤的耐药性治疗的更多作用靶点。

2.6 LncRNA-SARCC 与泌尿系统肿瘤耐药性

在肾细胞癌中, lncRNA-SARCC 起肿瘤抑制因子的作用, 主要位于细胞质中, 可与 AR 结合并降低 AR 的稳定性。LncRNA-SARCC 可以减弱肾细胞癌的侵袭、迁移和增殖, 通过调节 miR-143-3p 介导的 AKT、MMP-13、K-RAS 和 P-ERK 信号来抑制肾细胞癌的进展。在原发性肾透明细胞癌组织中, lncRNA-SARCC 的表达与内源性 AR、AKT、MMP-13、K-RAS 和 P-ERK 的表达呈负相关, lncRNA-SARCC 的表达升高与肾透明细胞癌预后较好有关。用多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼处理肾细胞癌细胞时可增加 lncRNA-SARCC 的表达并降低 AR 蛋白的表达, 从而降低肾细胞癌细胞对舒尼替尼的耐药性^[13]。LncRNA-SARCC 在肾细胞癌舒尼替尼的耐药性中可能发挥重要作用, 而其深入机制需要进一步研究。

3 小结与展望

迄今为止, lncRNA 在恶性肿瘤发生、发展、预后及化疗耐药性的相关研究已经成为一个新的领域。随着 RNA 测序、微阵列等检测技术以及生物信息学的发展, 越来越多的 lncRNA 备受关注并在化疗后泌尿系统肿瘤耐药性的产生中发挥重要作用, 其耐药性机制初步得以阐释。然而, 肿瘤耐药性机制复杂多样, lncRNA 调控机体的途径多种多样且各有差异, 因此通过调控 lncRNA 来改善肿瘤的耐药性面临巨大挑战。目前, 急需更加深入详细地研究 lncRNA 在泌尿系肿瘤耐药性的机制, 为改善肿瘤化疗耐药性提供新的途径和新的靶点。

参考文献:

- [1] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- [2] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. Nature, 2012, 482 (7385): 339-346. DOI: 10.1038/nature10887.
- [3] Wang D, Garcia-Bassets I, Benner C, et al. Reprogramming transcription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA [J]. Nature, 2011, 474 (7351): 390-394. DOI: 10.1038/nature10006.
- [4] 刘厚辰, 屠宇杰, 董冠军. 长链非编码 RNA 与风湿性疾病 [J]. 济宁医学院学报, 2018, 41 (5): 363-366. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2018.05.015.
- [5] Pan JJ, Li X, Wu WJ, 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 (1): 64-76. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.015.
- [6] Fan Y, Shen B, Tan MY, 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. DOI: 10.1111/febs.12737.
- [7] Wang X, Yang B, Ma BJ. The UCA1/miR-204/Sirt1 axis modulates docetaxel sensitivity of prostate cancer cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78 (5): 1025-1031. DOI: 10.1007/s00280-016-3158-8.
- [8] Wang Y, Chen W, Yang C, et al. Long non-coding RNA UCA1a (CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer [J]. Int J Oncol, 2012, 41 (1): 276-284. DOI: 10.3892/ijo.2012.1443.
- [9] Liu L, Pang XL, Shang WJ, et al. Long non-coding RNA GAS5 sensitizes renal cell carcinoma to sorafenib via miR-21/SOX5 pathway [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (3): 257-263. DOI: 10.1080/15384101.2018.1475826.
- [10] Zhang H, Guo Y, Song YS, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79 (1): 49-55. DOI: 10.1007/s00280-016-3194-4.
- [11] Zhuang JL, Shen L, Yang L, et al. TGFβ1 promotes gemcitabine resistance through regulating the LncRNA-LET/NF90/miR-145 signaling axis in bladder cancer [J]. Theranostics, 2017, 7 (12): 3053-3067. DOI: 10.7150/thno.19542.
- [12] Feng SQ, Zhang XY, Fan HT, et al. Up-regulation of LncRNA MEG3 inhibits cell migration and invasion and enhances cisplatin chemosensitivity in bladder cancer cells [J]. Neoplasia, 2018, 65 (6): 925-932. DOI: 10.4149/neo_2018_180125N55.
- [13] Zhai W, Sun Y, Guo CC, et al. LncRNA-SARCC suppresses renal cell carcinoma (RCC) progression via altering the androgen receptor (AR)/miRNA-143-3p signals [J]. Cell Death Differ, 2017, 24 (9): 1502-1517. DOI: 10.1038/cdd.2017.74.
- [14] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12 (16): 4851-4858. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0134.
- [15] Hu LJ, Chen J, Zhang F, et al. Aberrant long noncoding

- RNAs expression profiles affect cisplatin resistance in lung adenocarcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017; 7498151. DOI:10.1155/2017/7498151.
- [16] Wang B, Huang Z, Gao R, et al. Expression of long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 promotes cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2017, 32(3): 101-110. DOI:10.1089/cbr.2016.2156.
- [17] Shang C, Guo Y, Zhang JX, et al. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(5): 1061-1067. DOI:10.1007/s00280-016-3029-3.
- [18] Tsang WP, Wong TW, Cheung AH, et al. Induction of drug resistance and transformation in human cancer cells by the noncoding RNA CUDR[J]. *RNA*, 2007, 13(6): 890-898. DOI:10.1261/rna.359007.
- [19] Xue D, Zhou CX, Lu H, et al. LncRNA GAS5 inhibits proliferation and progression of prostate cancer by targeting miR-103 through AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016. DOI: 10.1007/s13277-016-5429-8.
- [20] Li J, Huang H, Li YG, et al. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 promotes cell proliferation, migration and invasion, and indicates a poor prognosis in ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3241-3250. DOI:10.3892/or.2016.5200.
- [21] Xue YB, Ni TT, Jiang Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis and enhances radiosensitivity by suppressing mir-135b expression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1305-1316. DOI:10.3727/096504017X14850182723737.
- [22] 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. DOI:10.1016/j.bbdis.2013.05.005.
- [23] Gu J, Wang YP, Wang XD, et al. Downregulation of lncRNA GAS5 confers tamoxifen resistance by activating miR-222 in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 434: 1-10. DOI:10.1016/j.canlet.2018.06.039.
- [24] Gao ZQ, Wang JF, Chen DH, et al. Long non-coding RNA GAS5 antagonizes the chemoresistance of pancreatic cancer cells through down-regulation of miR-181c-5p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 809-817. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.157.
- [25] Cao L, Chen J, Ou BQ, et al. GAS5 knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 570-579. DOI:10.1016/j.biopha.2017.06.089.
- [26] Wen QR, Liu Y, Lyu HB, et al. Long noncoding RNA GAS5, which acts as a tumor suppressor via microRNA 21, regulates cisplatin resistance expression in cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6): 1096-1108. DOI:10.1097/IGC.0000000000001028.
- [27] Zhang N, Yang GQ, Shao XM, et al. GAS5 modulated autophagy is a mechanism modulating cisplatin sensitivity in NSCLC cells[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11): 2271-2277.
- [28] Wang PL, Liu B, Xia Y, et al. Long non-coding RNA-low expression in tumor inhibits the invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by regulating p53 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3074-3082. DOI:10.3892/mmr.2016.4913.
- [29] Zhou B, Jing XY, Wu JQ, et al. Down-regulation of long non-coding RNA LET is associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8893-8898.
- [30] Wang HJ, Li H, Zhang L, et al. Overexpression of MEG3 sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin through regulation of miR-141/PDCD4 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1607-1615. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.131.
- [31] Wang P, Chen D, Ma HB, et al. LncRNA MEG3 enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating miR-21-5p/SOX7 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5137-5149. DOI: 10.2147/OTT.S146423.
- [32] Ma BB, Gao ZB, Lou JC, et al. Long non-coding RNA MEG3 contributes to cisplatin induced apoptosis via inhibition of autophagy in human glioma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2946-2952. DOI: 10.3892/mmr.2017.6897.

(收稿日期 2018-11-25)

(本文编辑:石俊强)