

长链非编码RNA遗传多态性作为肿瘤标志物的研究进展

许桃,何帮顺,林康,潘玉琴,孙慧玲,王书奎*

南京医科大学附属南京医院中心实验室,江苏 南京 210006

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸残基,能够调控基因表达并在机体生理和病理过程中发挥重要作用的非编码RNA,差异表达的lncRNA与肿瘤的发生发展显著相关。研究表明lncRNA的遗传多态性可以改变基因结构从而产生广泛的基因多态性,大多数lncRNA基因多态性与肿瘤的发生、转移和预后密切相关,有望成为新型肿瘤标志物和肿瘤治疗的靶点。本文结合国内外最新报道,综述lncRNA遗传多态性作为肿瘤标志物,对恶性肿瘤的风险评估、疗效预测和预后判断有着极其重要的意义。

[关键词] 长链非编码RNA;多态性;肿瘤;标志物

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)04-556-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180430

Research progress of genetic polymorphisms in long non-coding RNAs as tumor biomarkers

Xu Tao, He Bangshun, Lin Kang, Pan Yuqin, Sun Huiling, Wang Shukui*

Central Laboratory, the Affiliated Nanjing First Hospital of NMU, Nanjing 210006, China

[Abstract] Long non-coding RNAs(lncRNAs) are a class of RNA molecules with length longer than 200 nucleotides regulating gene expression and playing an important role in the physiological and pathological process, differential expression of lncRNA is significantly associated with tumorigenesis and tumor progression. lncRNA gene variants can alter the genetic structure, led to wide polymorphisms of lncRNA genes which involved in carcinogenesis, metastasis and prognosis. They are expected to become novel tumor biomarkers and therapeutic targets. This review summarized the recent progresses worldwide to explore the importance of lncRNA gene polymorphisms as potential clinical tumor markers in the risk assessment, curative effect prediction and prognostic judgment.

[Key words] long non-coding RNA; polymorphism; neoplasm; biomarker

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):556-561]

在人类基因组中至少有75%可转录为RNA,但是其中只有3%可编码为蛋白质^[1],而绝大部分为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[2]。ncRNA曾被认为是没有生物学意义的转录“噪音”,但是新近研究发现ncRNA可通过多种机制参与调控真核生物的生长发育,如影响DNA复制、转录调控、染色质修饰等^[3-5]。ncRNA主要分为非编码小RNA(如miRNA、siRNA和piRNA等)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)。lncRNA是一组长

度大于200个核苷酸、无蛋白质编码功能的RNA,其位于细胞核或胞质内,大多由RNA聚合酶II转录,缺少特异完整的开放阅读框架。lncRNA在ncRNA中占有相当大的比例,因其数量、种类、功能状况均不明确,因此被称为基因组中的“暗物质”^[6]。

全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)显示,疾病相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)中仅有不到大约10%位于蛋白编码基因的外显子,而有近半数在蛋白编码基因的外侧^[7]。lncRNA的SNP已经被越来越多的研究所发现并证实与疾病的发生、发展相关联。lncRNA遗传多态性可能会影响剪接过程和

[基金项目] 国家自然科学基金(81472027)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shukwang@163.com

mRNA 构象的稳定性,导致其相互作用物质的结构修饰^[8],从而参与肿瘤的发生、转移及进展。因此, lncRNA 遗传多态性与肿瘤的相关性及机制研究有着重要的现实意义,同时其亦可作为肿瘤标志物进行临床应用,本文就近年来 lncRNA 遗传多态性作为肿瘤标志物的研究进展作一综述。

1 lncRNA 概况

lncRNA 在哺乳动物的基因组内广泛分布,最近的研究发现人类的 lncRNA 数量大约有 90 000 个,其转录表达如 mRNA 一样具有组织特异性和时空特异性,在复杂的生理病理过程中发挥重要作用^[9]。根据 lncRNA 在基因组上的位置,可以将其分为正义、反义、双向、基因内、基因间等 5 种类型^[6]。与 miRNA 不同, lncRNA 的长度允许它们能够折叠成更为复杂的三维结构,进而决定了其可与生物分子如转录因子、组蛋白或者其他的染色质修饰蛋白等特异性相互作用。 lncRNA 序列一般具有低保守性,但在启动子区域和二级结构上具有进化保守性,研究发现这些特定的超保守元件在人类肿瘤细胞中广泛表达,与正常细胞的原癌基因有关,起着抑制细胞凋亡的作用,其异常表达会导致细胞发生恶性转化^[10]。

2 lncRNA 功能研究现状

现已鉴定的 lncRNA 数量很多,但对其生物学功能还未全面了解。现有的研究显示, lncRNA 在胚胎发育、细胞分化以及多种人类疾病包括肿瘤中具有重要作用^[11-13]。 lncRNA 可以通过多种方式抑制或者活化某些蛋白编码基因的表达,如染色质重塑、辅助蛋白活化、转录因子活化与转运、作为“支架”与蛋白结合进而引导其定位于基因组上特定位点等^[14]。研究表明, lncRNA 首先绑定到染色质修饰复合体上作为骨架结构,然后引导复合体到特定的基因区域,诱导该位点基因发生表观遗传学修饰进而调节相关基因的表达,分别起着骨架作用(scaffold function)和引导作用(guide function)^[15];此外,还有一类 lncRNA 被认为是启动子相关 lncRNA 和增强子相关 lncRNA,影响 mRNA 的合成并且调控靶蛋白编码基因的转录活性^[16]; lncRNA 不仅可以直接调控 mRNA,还会通过控制 miRNA 的表达来影响靶基因的表达,一些 lncRNA 会携带有某些 miRNA 的“种子序列”,像海绵一样结合 miRNA,从而阻止 miRNA 与其靶基因 mRNA 结合^[17]。 lncRNA 通过这些方式在表观遗传学水平、转录水平和转录后水平广泛参

与基因组的表达调控,并且参与 X 染色体沉默、基因组印迹过程、染色质修饰、转录激活、转录干扰等多种重要的调控过程^[6]。

3 lncRNA 遗传多态性作为肿瘤标志物的研究

GWAS 显示大量的基因变异与疾病的发生发展有关,其中绝大多数位于非编码序列之间^[7]。非编码区域的增强子与疾病的发生相关,而非编码 RNA 区序列上的基因变异亦与疾病的发生相关,这些非编码 RNA 具有进化保守性和调控基因活性的生物学功能。最近越来越多的证据已经表明 miRNA 的基因遗传变异在疾病的发生发展中起着重要的作用,而对 lncRNA 的遗传变异作用与疾病发生的相关性研究了解较少。 lncRNA 序列的 SNP 不仅影响一级序列甚至更高级结构,也会影响其与 DNA 元件直接或间接的相互作用,从而影响 lncRNA 的功能活性^[6]。 lncRNA 表达水平以及功能活性的变化与疾病的发生密切相关,因此分析 lncRNA 遗传多态性有助于疾病的早期诊断、风险评估和预后判断,为疾病诊疗提供新思路。

SNP 是目前最常见的一种基因组的可遗传变异,约 90% 疾病相关的 SNP 位于非编码蛋白的基因组区域^[7],这些非编码区域有利于识别更多新的 lncRNA,与疾病相关的 SNP 可以位于 lncRNA 的上游、中间或下游位置,影响 lncRNA 的表达量。人类染色体 8q24(128.14~128.28 Mb)被称为“基因沙漠”区域,该区域是肿瘤相关 SNP 发生的热点区域^[18],最近研究发现 lncRNA CCAT1 (colon cancer associated transcript 1)^[19]、CCAT2^[20]、CARLo-5^[21]、PVT1^[22]、PCAT1^[23]以及 PRNCR1 (prostate cancer non-coding RNA 1)^[24]都是从这些区域转录而来,其中 CCAT2、PCAT1 和 PRNCR1 包含肿瘤易感 SNP,它们可能会影响双链 DNA 的断裂修复^[25]和染色体的不稳定性^[20],产生多种生物学效应促进肿瘤的发生发展。因此, lncRNA 遗传多态性作为肿瘤标志物具有巨大潜力。

3.1 lncRNA CCAT2 多态性

lncRNA CCAT2 位于人类染色体 8q24.21,是一个高度保守的基因组区域,富含调控元件标志物如 H3K4me1、p300 和 H3K27ac^[26]。研究表明, CCAT2 在正常结肠组织中表达量很低,而在结肠直肠癌组织中高表达并且上调 MYC 表达水平。除此之外, CCAT2 还与胃癌、食管癌、肺癌、子宫颈癌和炎性乳腺癌等多种癌症易感性及疗效预后相关,其很有可能成为疾病的风险预测和疗效预后判断标志物。

rs6983267 SNP位于该lncRNA内,近年来的病例对照研究发现该位点与多种肿瘤的风险相关。

3.1.1 结直肠癌

CCAT2的异常表达与结直肠癌的发生发展密切相关,能够通过与转录因子、致癌基因和miRNA相互作用促进结直肠癌的生长、进展和转移。Haiman等^[27]研究表明rs6983267位点与结直肠癌患病风险增加有关,G等位基因相比于T等位基因对结直肠癌具有更强的易感性^[28]。Ling等^[20]随后发现rs6983267 G等位基因比T等位基因能够产生更多的CCAT2转录本,他们的研究显示在结直肠癌GG基因型样本中CCAT2和MYC的表达量具有强相关性,而在TT基因型样本中无明显相关性。这些结果表明SNP影响了CCAT2 RNA转录本的结构,从而影响CCAT2的表达,进一步调控MYC的转录和表达导致细胞的恶性转化。因此,CCAT2 rs6983267有潜在的结直肠癌早期诊断标志物的应用价值,但是仍然需要更大样本量和多中心的研究来进一步验证。

3.1.2 肺癌

Gong等^[29]研究显示lncRNA CCAT2 rs6983267与肺腺癌易感性和顺铂化疗应答效果显著相关,携带rs6983267 TT基因型的人群患肺腺癌的风险较低,表明该基因型对肺腺癌起保护作用,其机制可能是rs6983267影响CCAT2的表达量,G等位基因能产生更多的CCAT2转录本所导致。由此可见,CCAT2 rs6983267位点可作为风险评估和药物应答的判断指标。上述结果与结直肠癌中的研究结果相类似,提示该位点不仅可以作为肿瘤风险的预测指标,同时与肿瘤预后相关。

3.1.3 其他

CCAT2的过表达在其他肿瘤中亦有研究。Zhang等^[30]发现lncRNA CCAT2在食管鳞状细胞癌中表达量增高,此外,如果患者CCAT2高表达则其总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)均较短,预后较差,这一结果在对子宫颈癌^[31]及胃癌^[32]的研究中也同样得到证实。细胞水平研究证明,lncRNA CCAT2能够促进子宫颈癌细胞的增殖和存活^[33]。综合以上,这些结果均表明lncRNA CCAT2可以作为一个潜在的预后指标和治疗靶点,但由于研究样本量较小,其特异性和敏感性还有待进一步验证,且lncRNA CCAT2多态性与这些肿瘤的临床关联性研究尚无报道。

3.2 lncRNA HOTAIR 多态性

HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic

RNA)定位于人类染色体12q13.13,是HOXC基因座转录的HOX转录物反义RNA,通过募集染色质重构蛋白复合物PRC2,诱导HOXD基因座产生抑制性的染色体结构,使得HOXD基因座上一段长达40 kb的区域发生转录沉默^[34]。lncRNA HOTAIR与人类多种肿瘤的细胞增殖、侵袭、转移以及预后有着密切联系。

3.2.1 乳腺癌

HOTAIR内部的增强子上有1个常见的SNP rs920778,其影响HOTAIR的表达量和肿瘤易感性。Bayram等^[35]在土耳其人群中发现HOTAIR rs920778 CC基因型会显著增加乳腺癌的发病风险,并且与乳腺癌患者的TNM分期和病理分级有关;随后Yan等^[36]在中国人群中亦证实了这一结果。研究提示HOTAIR rs920778可以作为乳腺癌风险评估和预后的临床标志物。

3.2.2 胃癌

现有研究表明HOTAIR的异常表达与消化道肿瘤的发生发展密切相关。Du等^[37]在中国人群的研究中发现胃癌组织中HOTAIR和其邻近的基因HOXC11呈高表达,SNP rs4759314是一个位于HOTAIR启动子1区域,与胃癌发病风险相关的多态性位点,携带rs4759314 G等位基因的人群胃癌发病风险会显著增加,并且该基因型与肿瘤发生部位、组织学类型和TNM分期有关。他们利用荧光素酶报告基因分析证明了rs4759314 G等位基因能够增强HOTAIR内含子1区域的启动子活性,可能机制是特异性等位基因结合转录因子参与转录前调控,使得HOTAIR的表达量增加从而导致细胞恶性转化。此外,Guo等^[38]发现HOTAIR rs12826786 T等位基因能够增加胃贲门癌发病风险,但在总体胃癌的研究中,尚未有证据表明HOTAIR rs12826786 T等位基因与总体胃癌的发病风险有显著相关性。

3.2.3 其他消化道肿瘤

在对结直肠癌的研究中发现HOTAIR rs7958904 CC基因型对结直肠癌起保护作用^[39];研究发现HOTAIR rs920778 TT基因型携带者胃癌^[40]和食管鳞癌^[41]的发病风险显著增加。这些研究结果表明SNP功能性基因型的改变会影响HOTAIR的表达量从而导致肿瘤发生,因此HOTAIR基因多态性可以作为预测肿瘤生物学行为的一个重要标志物。

3.3 lncRNA PRNCR1 多态性

PRNCR1是从人类染色体8q24“基因沙漠”区域转录而来的一段长约13 kb的lncRNA,有研究报道

其在前列腺癌中的表达上调,通过结合雄激素受体(androren receptor, AR)增加应答基因的转录从而参与前列腺癌的发生发展^[24]。AR是转录因子核受体家族中的一员,1990年Wu等^[42]发现在胃癌组织中存在AR,后来Kominea等^[43]报道AR阳性是胃癌患者的一个独立的不利预后因素。因此,lncRNA PRNCR1也可能通过与AR相互作用共同参与胃癌的发病机制。

3.3.1 前列腺癌

GWAS发现染色体8q24“基因沙漠”区域有很多基因变异都与前列腺癌易感性有关,其中,lncRNA PRNCR1 rs1456315和rs7463708与前列腺癌易感性显著相关^[44]。Chung等^[44]在对日本人群的研究中发现在前列腺癌细胞和前列腺上皮内瘤变细胞中PRNCR1的表达均上调,利用小干扰RNA下调PRNCR1的表达可以减弱前列腺癌细胞的生存能力以及AR的反式激活作用,表明PRNCR1通过AR参与前列腺癌的发病过程。lncRNA PRNCR1 SNP会影响mRNA构象的稳定性和剪接过程,从而影响PRNCR1的表达导致肿瘤发生。

3.3.2 胃肠道肿瘤

Li等^[45-46]分别对中国人群中的胃癌和结直肠癌发病情况进行分析,发现PRNCR1 rs13252298 AG基因型能够显著增加胃癌的发病风险而对结直肠癌却起保护作用;PRNCR1 rs1456315 GG基因型可以降低胃癌的发病风险,但携带该基因型的结直肠癌患者预后较差;而PRNCR1 rs7007694 C基因型对胃癌和结直肠癌均有保护性意义。这些结果表明lncRNA PRNCR1基因多态性可能会成为胃肠道肿瘤发病风险评估和预后判断的标志物,但由于该研究样本量较小且局限于中国汉族人口,因此需要不同人群的大样本研究进一步验证其可靠性。

3.4 其他lncRNA多态性

除以上所述的几种lncRNA多态性,还有许多其他lncRNA参与肿瘤的发生发展。例如,有研究发现lncRNA HULC rs7763881基因变异能够显著降低HBV病毒持续携带者患肝细胞性肝癌(HCC)的风险^[47],而lncRNA RERT rs10680577却是HCC早期诊断的一个有效标志物^[48];还有研究表明lncRNA PCGEM1 rs6434568和rs16834898这两个SNP可能会增加前列腺癌的患病风险^[49];lncRNA-LAMC2-1:1 rs2147578G基因型能够促进结直肠癌的进展^[50]。因此,对lncRNA多态性的深入研究将有助于我们了解疾病发生发展机制及其特点,为疾病早期诊断、治疗

方案确立和预后判断开辟新思路。

4 展望

肿瘤发生发展是多种因素共同作用的结果,lncRNA是继microRNA后在基因调控网络和肿瘤的发生发展机制中起着至关重要作用的非编码RNA,虽然目前对lncRNA功能的研究尚不成熟,但随着芯片技术和生物信息学的迅猛发展,将会有更多的lncRNA被识别,其在恶性肿瘤发生、发展过程中所起的作用也将得到更加深入的研究和解析。lncRNA基因多态性与肿瘤易感性和预后密切相关,作为临床肿瘤标志物进行检测具有巨大潜力,今后需要致力于大样本、多人群的研究来探讨lncRNA遗传多态性与恶性肿瘤之间的关系,发现新的肿瘤标志物并且提高其灵敏度和特异性,从而辅助肿瘤患者的早期诊断、疗效预测和预后判断。

【参考文献】

- [1] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells [J]. *Nature*, 2012, 489 (7414): 101-108
- [2] Yan B, Wang Z. Long noncoding RNA: its physiological and pathological roles [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31 (Suppl 1): S34-41
- [3] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J]. *Science*, 2010, 329 (5992): 689-693
- [4] Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The non-coding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (3): 1180-1189
- [5] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341): 120-124
- [6] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136 (4): 629-641
- [7] Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (23): 9362-9367
- [8] Burd CE, Jeck WR, Liu Y, et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6 (12): e1001233
- [9] Zhao Y, Li H, Fang S, et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs

- [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D203–D208
- [10] Ling H, Vincent K, Pichler M, et al. Junk DNA and the long non-coding RNA twist in cancer genetics [J]. *Oncogene*, 2015, 34(39): 5003–5011
- [11] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): 861–874
- [12] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298–1307
- [13] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(6): 354–361
- [14] Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25915
- [15] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long non-coding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904–914
- [16] Kim TK, Hemberg M, Gray JM, et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers [J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 182–187
- [17] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Cell*, 2011, 147(2): 358–369
- [18] Sur I, Tuupainen S, Whittington T, et al. Lessons from functional analysis of genome-wide association studies [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(14): 4180–4184
- [19] Xiang JF, Yin QF, Chen T, et al. Human colorectal cancer-specific CCAT1-L lncRNA regulates long-range chromatin interactions at the MYC locus [J]. *Cell Res*, 2014, 24(5): 513–531
- [20] Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer [J]. *Genome Res*, 2013, 23(9): 1446–1461
- [21] Kim T, Cui R, Jeon YJ, et al. Long-range interaction and correlation between MYC enhancer and oncogenic long noncoding RNA CARLo-5 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(11): 4173–4178
- [22] Tseng YY, Moriarity BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase [J]. *Nature*, 2014, 512(7512): 82–86
- [23] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression, 2011 [J]. *Nature Biotechnol*, 2011, 29(8): 742–749
- [24] Yang L, Lin C, Jin C, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation program [J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 598–602
- [25] Prensner JR, Chen W, Iyer MK, et al. PCAT-1, a long non-coding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1651–1660
- [26] Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer [J]. *Nature Genet*, 2009, 41(8): 882–884
- [27] Haiman CA, Le Marchand L, Yamamoto J, et al. A common genetic risk factor for colorectal and prostate cancer, 2007 [J]. *Nature Genet*, 2007, 39(8): 954–956
- [28] Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21 [J]. *Nature Genet*, 2007, 39(8): 984–988
- [29] Gong WJ, Yin JY, Li XP, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8349–8358
- [30] Zhang X, Xu Y, He C, et al. Elevated expression of CCAT2 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(7): 834–839
- [31] Chen X, Liu L, Zhu W. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell cancer patients, 2015 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13261–13266
- [32] Wang CY, Hua L, Yao KH, et al. Long non-coding RNA CCAT2 is up-regulated in gastric cancer and associated with poor prognosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 779–785
- [33] Wu L, Jin L, Zhang W, et al. Roles of long non-coding RNA CCAT2 in cervical cancer cell growth and apoptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 875–879
- [34] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311–1323
- [35] Bayram S, Sumbul AT, Batmaci CY, et al. Effect of HOTAIR rs920778 polymorphism on breast cancer susceptibility and clinicopathologic features in a Turkish population [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3863–3870
- [36] Yan R, Cao J, Song C, et al. Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population [J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(6): 978–985
- [37] Du M, Wang W, Jin H, et al. The association analysis of lncRNA HOTAIR genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31255–31262
- [38] Guo W, Dong Z, Bai Y, et al. Associations between poly-

- morphisms of HOTAIR and risk of gastric cardia adenocarcinoma in a population of north China [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4):2845-2854
- [39] Xue Y, Gu D, Ma G, et al. Genetic variants in lncRNA HOTAIR are associated with risk of colorectal cancer [J]. *Mutagenesis*, 2015, 30(2):303-310
- [40] Pan W, Liu L, Wei J, et al. A functional lncRNA HOTAIR genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(1):90-96
- [41] Zhang X, Zhou L, Fu G, et al. The identification of an ESCC susceptibility SNP rs920778 that regulates the expression of lncRNA HOTAIR via a novel intronic enhancer [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9):2062-2067
- [42] Wu CW, Chi CW, Chang TJ, et al. Sex hormone receptors in gastric cancer [J]. *Cancer*, 1990, 65(6):1396-1400
- [43] Kominea A, Konstantinopoulos PA, Kapranos N, et al. Androgen receptor (AR) expression is an independent unfavorable prognostic factor in gastric cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004, 130(5):253-258
- [44] Chung S, Nakagawa H, Uemura M, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1):245-252
- [45] Li L, Jia F, Bai P, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):299-303
- [46] Li L, Sun R, Liang Y, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32:104
- [47] Liu Y, Pan S, Liu L, et al. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35145
- [48] Zhu Z, Gao X, He Y, et al. An insertion/deletion polymorphism within RERT - lncRNA modulates hepatocellular carcinoma risk [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(23):6163-6172
- [49] Xue Y, Wang M, Kang M, et al. Association between lncRNA PCGEM1 polymorphisms and prostate cancer risk [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013, 16(2):139-144, S1
- [50] Gong J, Tian J, Lou J, et al. A functional polymorphism in lnc-LAMC2-1:1 confers risk of colorectal cancer by affecting miRNA binding [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(5):443-451
- [收稿日期] 2016-06-13

(上接第 552 页)
优势,可作为该病的早期、首选检查方法。

[参考文献]

- [1] 张号绒,何静波,周崇高,等.彩色多普勒超声对儿童肠扭转的诊断价值[J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11(1):34-35
- [2] Orzech N, Navarro OM, Langerj C. Is ultrasonography a good screening test for intestinal malrotation [J]. *Pediatr Surg*, 2012, 41(5):1005-1009
- [3] 袁宏丽,陈文娟,陈丽丽,等.新生儿肠旋转不良合并中肠扭转的超声诊断价值[J]. *中国医药导刊*, 2013, 15(2):246
- [4] 孟小慧,鞠丽娟,周芝伊.彩色多普勒超声对 44 例小儿肠旋转不良的诊断价值[J]. *新疆医学*, 2012, 42(12):69-71
- [5] Nehra D, Goldstein AM. Intestinal malrotation: Varied clinical presentation from infancy through adulthood [J]. *Surgery*, 2011, 149(3):386-393
- [6] 王海燕,杜莉娟,霍亚玲.先天性肠旋转不良患者彩色多普勒超声及 X 线诊断比较 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6):561-562
- [7] 王丹,胡勇军,杨红,等.高频超声诊断小儿先天性肠旋转不良合并中肠扭转的价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(4):360-361
- [8] Botvin'ev OK, Eremeeva AV, Razumovskaia IN, et al. Intestinal malrotation: genetics features and other congenital malformations in children [J]. *Arkh Patol*, 2011, 73(6):29-32
- [9] 左汴京,祝黎伟,张明,等.超声在诊断小儿肠旋转不良并中肠扭转中的应用 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2015, 13(1):82-84
- [10] Chao HC, Kong MS, Chen JY, et al. Sonographic features related to volvulus in neonatal intestinal malrotation [J]. *Ultrasound Med*, 2011, 19(6):371-376
- [11] 胡烈榛,夏焙,林洲,等.儿童先天性肠旋转不良的超声诊断价值 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(6):2429-2432
- [收稿日期] 2017-05-15