

lncRNA在女性生殖系统恶性肿瘤中的功能和作用机制

梁婷婷, 米辰扬, 谢嘉渝, 许仲妍, 陈维娜, 张豆豆, 张慧东

四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都 610041

摘要:

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指长度超过 200 个核苷酸, 无典型开放阅读框, 且不能编码蛋白质的 RNA 转录本。lncRNA 在机体的转录、翻译和 RNA 可变剪切等生命过程中发挥着重要的生理作用。lncRNA 在机体中通过分子引导的方式或作为分子诱饵、分子信号及分子支架发挥其功能。近些年来, 大量的研究表明, lncRNA 的异常表达与女性生殖系统恶性肿瘤密切相关。基于国内外最新研究, 本文主要总结了 lncRNA 在卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌中的作用机制, 简要介绍了 lncRNA 在绒毛膜癌、外阴癌等其他女性生殖系统恶性肿瘤中的作用。lncRNA 通过各种机制在癌症进展中扮演着癌基因或抑癌基因的角色。随着研究方法和技术的发展, lncRNA 作为可靠的生物标志和新的癌症治疗靶点的潜力也将得到进一步开发, 从而为保障女性生殖健康提供新思路和新方法。

关键词: 长链非编码 RNA; 女性生殖系统; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌

Functions and mechanisms of lncRNA in malignant tumors of female reproductive system

LIANG Ting-ting, MI Chen-yang, XIE Jia-yu, XU Zhong-yan, CHEN Wei-na, ZHANG Dou-dou, ZHANG Hui-dong (West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract:

Long non-coding RNA (lncRNA) refers to an RNA transcript that is more than 200 nucleotides in length, has no typical open reading frame, and cannot encode a protein. It plays an important physiological role in biological processes such as transcription, translation, and RNA variability. It functions in the body by molecular guidance or as a molecular bait, molecular signal, and molecular scaffold. In recent years, a large number of studies have shown that lncRNA abnormal expression is closely related to female reproductive malignancies. Based on the latest research at home and abroad, we summarized the mechanisms of lncRNA in ovarian cancer, cervical cancer, and endometrial cancer, and briefly introduced the roles of lncRNA in other female reproductive malignancies such as endometrial cancer and vulvar cancer. It functions as an oncogene or tumor suppressor gene in cancer progression through various mechanisms. With the development of research methods and techniques, the potentials of lncRNA as a reliable biomarker and a new cancer therapeutic target will also be further developed, aiming to provide new ideas and methods to protect female reproductive health.

Keywords: long non-coding RNA; female reproductive system; ovarian cancer; cervical cancer; endometrial cancer

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指长度超过 200 个核苷酸, 无典型开放阅读框, 且不能编码蛋白质的 RNA 转录本。lncRNA 曾被认为是“垃圾基因”, 在机体中不起作用。但近些年研究发现, lncRNA 在许多生理过程 (如转录、翻译、RNA 的可变剪切等) 中起重要作用^[1]。lncRNA 的主要功能如下^[2]。①分子诱饵: lncRNA 在细胞核内结合 DNA 甲基转移酶 1 或转录因子, 调节 RNA 或蛋白质的合成量; 或在细胞质内通过“海绵作用”吸附微小 RNA, 降低其含量, 调控靶基因。②分子引导: lncRNA 募集并结合染色质重组复合物的特异蛋白到靶位点, 调控基因沉默。③分子信号: lncRNA 调节转录因子的激

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18468

基金项目

2017 年度国家科技部重点专项 (2017YFC1002002)

作者简介

梁婷婷 (1997—), 女, 硕士生;
E-mail: 997209468@qq.com

通信作者

张慧东, E-mail: huidong.zhang@scu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-07-14

录用日期 2018-09-26

文章编号 2095-9982(2019)03-0232-07

中图分类号 R173

文献标志码 A

引用

梁婷婷, 米辰扬, 谢嘉渝, 等. lncRNA 在女性生殖系统恶性肿瘤中的功能和作用机制 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (3): 232-237, 241.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18468

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Hui-dong, E-mail: huidong.zhang@scu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-07-14

Accepted 2018-09-26

To cite

LIANG Ting-ting, MI Chen-yang, XIE Jia-yu, et al. Functions and mechanisms of lncRNA in malignant tumors of female reproductive system [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 232-237, 241.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18468

活过程和相应的通路。④分子支架：lncRNA具有多个结构域，为生物大分子复合物装配过程提供平台。

lncRNA在多种癌症(如肺癌^[3]、乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]等)中扮演着原癌基因或者抑癌基因的角色。近些年来，关于lncRNA与女性生殖系统恶性肿瘤关系的报道也日益增多。女性生殖系统恶性肿瘤包括卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、外阴鳞状细胞癌、输卵管癌等。卵巢癌的临床特征在早期不够明显，往往是在晚期才被诊出，所以卵巢癌的死亡率高居女性生殖系统恶性肿瘤的首位。宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一，目前发病人群呈现年轻化，而且我国宫颈癌的发病率居全球第二，发病人数占全球的28%^[6]。子宫内膜癌也是一类常见的女性生殖系统恶性肿瘤，死亡率居女性生殖系统恶性肿瘤的第三位。原发性绒毛膜癌、外阴鳞状细胞癌、输卵管癌等在临床上较少见^[7]。所以，本文着重综述lncRNA在卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌中的功能和分子机制，望有助于疾病的早期诊断，并为分子靶向治疗提供新思路。

1 lncRNA与卵巢癌

1.1 lncRNA-HOTAIR

HOTAIR是首次被发现的具有反式转录调控作用的lncRNA。研究发现，卵巢上皮癌组织中HOTAIR的表达高于正常卵巢组织，其与患者国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期、淋巴结转移、肿瘤组织病理分级密切相关，是一个可降低总生存率的独立预后因子^[8]。此外，HOTAIR还可调节卵巢癌细胞的侵袭转移、细胞周期和顺铂耐药性等^[9]。HOTAIR通过调节基质金属蛋白酶和上皮间质转化等相关蛋白来促进肿瘤的转移^[10]，具体机制为：HOTAIR在卵巢SKOV3细胞中通过“海绵作用”吸附微小RNA(microRNA, miR)(miR)-1、miR-214-3p和miR-330-5p，促进丝裂原活化蛋白激酶1的表达，进而增强卵巢癌细胞的侵袭和转移能力^[11]；同时，HOTAIR也能吸附miR-214和miR-217，促进磷脂酰肌醇3-激酶的表达，从而促进卵巢癌细胞的侵袭和转移^[12]。在上皮性卵巢癌HeyC2细胞中，HOTAIR吸附miR-373，上调Rab蛋白家族(Rab protein family, Rab)22a的表达^[13]，Rab22a通过招募Rab5的鸟苷酸交换因子(Rabex-5)，增强Rab22与Rabex-5和Rab5之间的相互作用，进而增强癌细胞的侵袭和转移能力^[14]。

HOTAIR也可以通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路，使细胞周期停滞在G1期，增强卵巢癌细胞对顺铂药物的耐药性^[15]。

1.2 lncRNA-NRCP

NRCP在卵巢癌组织中异常高表达，高表达的NRCP增加葡萄糖摄取量，提高乳酸水平，降低线粒体呼吸作用，增强癌细胞的增殖能力^[16]。其主要分子机制为：NRCP增强信号传导与转录激活因子1(signal transducers and activators of transcription1, STAT1)和RNA聚合酶II之间的相互作用，促进下游靶基因(例如葡萄糖-6-磷酸异构酶)的表达，进而促进细胞的增殖。使用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)敲低NRCP后，发现卵巢癌细胞的增殖被明显抑制，同时癌细胞对顺铂药物的耐药性也随之降低^[16]。

1.3 lncRNA-HOST2

HOST2在正常组织中几乎不表达，但在卵巢上皮癌和交界性上皮瘤组织中高表达^[17]，且与肿瘤分期无关^[18]。采用siRNA敲低HOST2后，卵巢癌细胞OVCAR-3的增殖、侵袭和转移能力都显著减低^[17]。进一步研究显示，高表达的HOST2通过“海绵作用”吸附miR-let-7b，抑制miR-let-7b的抑癌作用，进而促进癌细胞的增殖、侵袭和转移^[19]。

1.4 其他lncRNA

卵巢癌中其他高表达的lncRNA可调控癌细胞的耐药性和细胞周期，有些lncRNA还可与特定蛋白相互作用而发挥促癌作用。例如：lncRNA-H19可促进谷胱甘肽的代谢，进而增加卵巢癌细胞的铂类耐药性^[20]；lncRNA-NEST00000457645的高表达也可以增加卵巢癌细胞对顺铂类药物的耐药性^[21]；lncRNA-SPRY4-IT1可调控细胞周期，使用siRNA敲低SPRY4-IT1后，肿瘤细胞的增殖被抑制，其细胞周期也被阻滞^[22]；高表达的lncRNA-NEAT1与RNA结合蛋白HuR相结合，促进癌症的发生发展^[23]。在高级别浆液性卵巢癌中，RNA结合蛋白LIN28B可以与NEAT1相互作用，提高NEAT1的稳定性；此外，NEAT1还可以吸附miR-506，促进肿瘤的发生^[24]。在卵巢癌组织中，有些lncRNA表达是下调的，如lncRNA-XIST和lncRNA-MEG3。对lncRNA-XIST进行过表达，发现卵巢癌细胞增殖和侵袭被明显地抑制，顺铂化疗敏感性明显提高。进一步研究发现，XIST可能通过“海绵作用”吸附miR-214-3p，抑制卵巢癌的发展^[25]。在多种癌症中，由于MEG的启动子区域高度甲基化，抑制转录，因此它被认为是

具有抑癌功能的 lncRNA。在卵巢癌组织中 MEG 表达下调,抑制了凋亡相关基因 *p53* 及 *Caspase-3* 的表达,促进癌细胞的增殖^[26]。

2 lncRNA 与宫颈癌

2.1 lncRNA-HOTAIR

对 111 例宫颈癌组织和癌旁组织进行分析,发现癌组织中 HOTAIR 的含量是癌旁组织中的 30 倍^[27]。HOTAIR 通过上调血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 9 和上皮间质转化的表达,促进宫颈癌细胞的侵袭^[27]。在 HeLa 细胞中, HOTAIR 的表达被抑制后, 线粒体的超微结构被破坏、功能发生障碍,提示 HOTAIR 可以维持线粒体的结构和功能^[28]。在 C33A 细胞中,高表达的 HOTAIR 抑制 *p21* 的表达,增加细胞的放疗抗性^[29]。这些现象的分子机制为 HOTAIR 通过“海绵作用”吸附 miR-148a,削弱 miR-148a 的作用,使人类白细胞抗原 G 的表达增加,进而促进宫颈癌的发展^[30]。HOTAIR 也可以吸附 miR-143-3p,降低其含量,使 B 淋巴细胞瘤-2 基因表达上调,抑制细胞凋亡,促进癌症的发生^[31]。其他研究也发现,在人乳头状瘤病毒 16 (human papillomavirus 16, HPV16) 感染的宫颈癌患者组织中 HOTAIR 低表达^[32]。HPV16 主要通过感染早期 E7 蛋白,影响组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸上的三甲基化,抑制 HOTAIR 的功能,促进 HPV 病毒基因整合到宿主 DNA 上,造成机体持续的感染,并诱导癌症的发生^[32]。

2.2 lncRNA-MALAT1

在宫颈癌中,尤其是在 HPV 感染的宫颈癌中, MALAT1 表达水平增加,并且 MALAT1 的高表达与患者的不良预后密切相关^[33]。在人宫颈癌 Caski 细胞中,采用 siRNA 敲低 HPV16 的 E6/E7, MALAT1 的表达降低,说明 MALAT1 与 HPV 感染密切相关^[34]。MALAT1 通过调节上皮间质转化^[34]和细胞凋亡^[35],进而调控宫颈癌细胞的增殖、细胞周期和侵袭转移等过程。进一步研究发现, MALAT1 通过“海绵效应”吸附 miR-145,抑制 miR-145 发挥抑癌作用,促进癌细胞集落的形成^[36]; MALAT1 也可以吸附 miR-124,抑制 miR-124 与生长因子受体结合蛋白 2 的结合,促进宫颈癌的发生^[37]。

2.3 其他 lncRNA

在宫颈癌组织中, lncRNA-CCHE1 高表达, CCHE1 可以与增殖细胞核抗原的 mRNA 结合,促进增殖细胞核抗原的表达,进而促进宫颈癌细胞的增殖^[38]。

MEG3 在宫颈癌组织中低表达,其主要分子机制为: MEG3 通过吸附 miR-21-5p,降低 miR-21-5p 的含量,促进凋亡相关基因 *p53* 及 *Caspase-3* 的表达,增加细胞凋亡,削弱癌细胞的增殖,最终抑制癌症的发生^[39]。

3 lncRNA 与子宫内膜癌

3.1 lncRNA-MALAT1

有研究表明 MALAT1 在 I 型子宫内膜癌中高表达,而在 II 型子宫内膜癌中低表达^[40]。然而,其他研究却显示 MALAT1 在 I 型子宫内膜癌组织中低表达^[41]。出现这种相悖的结论,其可能原因是子宫内膜癌的发生发展需要雌二醇和雌激素的调节。研究发现,在子宫内膜癌中, MALAT1 与 Wnt/ β -catenin 通路密切相关。一方面, MALAT1 可通过上调原钙黏蛋白 10 (protocadherin10, PCDH10) -Wnt/ β -catenin-MALAT1 通路促进癌症的发生发展。其具体机制为:在子宫内膜癌组织中,由于 PCDH10 的启动子区域发生甲基化, PCDH10 的表达被抑制,进而激活 Wnt 通路,使 MALAT1 的表达增加,促进肿瘤的进展;另一方面, Wnt 的下游转录因子 T 细胞因子 4 可以与 MALAT1 的启动子区相结合,促进 MALAT1 基因的转录,从而诱导肿瘤的发生发展^[40]。此外,转化生长因子 β 也可以通过抑制 miR-200c 的表达,进而促进 MALAT1 的表达。当 miR-200c 与 MALAT1 的相互作用被抑制时,子宫内膜癌细胞的侵袭功能降低,上皮间质转化的表达被抑制,最终抑制癌症的发展^[41]。

3.2 lncRNA-GAS5

在子宫内膜癌组织和癌细胞株 HHUA、JEC 中, GAS5 具有抑癌基因的功能,与正常细胞相比其表达下调, GAS5 可调节糖皮质激素受体的活性,降低细胞代谢水平,诱导细胞凋亡,从而抑制癌症的发生; GAS5 还可以通过“海绵作用”吸附 miR-103 而降低其含量,促进抑癌基因第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达,抑制子宫内膜癌的发生^[42]。

3.3 其他 lncRNA

在子宫内膜癌组织中, lncRNA-HOTAIR 表达水平显著增高;敲低 HOTAIR 后,发现子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭功能被抑制,裸鼠体内成瘤能力也被抑制^[43]。lncRNA-ASLNC04080 可调控细胞周期。ASLNC04080 的表达被抑制后,细胞周期被阻滞在 G1 期,细胞增殖受

到抑制,细胞凋亡显著增加^[44]。lncRNA-BANCR通过激活细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导基质金属蛋白酶1和基质金属蛋白酶2的表达,促进I型子宫内膜癌的增殖、转移和侵袭^[45]。

4 lncRNA与其他女性生殖系统恶性肿瘤

4.1 lncRNA与绒毛膜癌

在绒毛膜癌组织中,lncRNA-LINC00261的表达显著降低。LINC00261参与调控细胞周期、细胞凋亡以及细胞侵袭和转移。在绒毛膜癌细胞株JAR和JEG-3中,对LINC00261进行过表达处理,发现细胞的侵袭和转移被抑制,同时也观察到细胞周期被阻滞在G0/G1期,细胞增殖减弱。其主要分子机制为:高表达的LINC00261可以促进细胞色素C从线粒体中释放,促

进Caspase-3和Caspase-9的表达,引发Caspase级联反应,最终导致细胞凋亡,抑制细胞增殖^[46]。MALAT1也可调节细胞增殖,其主要通过“海绵吸附”作用吸附miR-218,使富含F-box/WD重复序列的蛋白质8的表达增加,从而促进细胞增殖,参与肿瘤发生^[47]。在绒毛膜癌的体外模型中,过表达lncRNA-LINC00629和lncRNA-MIR503HG会显著降低细胞的侵袭和转移能力,提示这两个lncRNAs可能参与癌症的发生^[48]。

4.2 lncRNA与外阴鳞状细胞癌

对4例外阴鳞状细胞癌组织及其癌旁组织进行lncRNA的表达谱分析,发现在癌组织中HOTAIR、MALAT1和MEG的表达低于癌旁组织,而NEAT与MIR31HG的表达却高于癌旁组织,提示这几种lncRNAs可能参与了癌症的发生,但是具体的机制尚不清楚^[49]。

表1 影响女性生殖系统恶性肿瘤的lncRNA的种类、功能和机制

女性生殖系统恶性肿瘤	lncRNA	功能	主要分子机制	参考文献
卵巢癌	高表达 HOTAIR	促进细胞侵袭和转移,阻滞细胞周期,增加顺铂耐药性	海绵作用、Wnt/ β -catenin 通路	9-15
	高表达 NRCP	促进细胞增殖,增加顺铂耐药性	中间结合配偶体	16
	高表达 HOST2	促进细胞增殖、侵袭和转移	海绵作用	17, 19
	高表达 H19	增加顺铂耐药性	促进谷胱甘肽代谢	20
	高表达 NEST00000457645	增加顺铂耐药性	未知	21
	高表达 SPRY4-IT1	调控细胞周期,促进细胞增殖	未知	22
	高表达 NEAT1	促进癌症的进展	与 RNA 结合蛋白结合、海绵作用	23-24
	低表达 XIST	抑制细胞增殖,增加顺铂化疗敏感性	未知	25
	低表达 MEG3	促进凋亡,抑制细胞增殖	诱导 p53 及 Caspase-3 的表达	26
宫颈癌	高表达 HOTAIR	维持线粒体的功能,增加细胞放疗抗性和抑制细胞凋亡	海绵作用	27-32
	差异表达 MALAT1	抑制细胞凋亡,调节细胞周期,促进细胞增殖、侵袭和转移	海绵作用	34-37
	高表达 CCHE1	促进细胞增殖	结合 mRNA	38
	低表达 MEG	促进细胞凋亡	海绵作用	39
子宫内膜癌	低表达 MALAT1	促进细胞增殖、侵袭和转移	Wnt/ β -catenin	40-41
	低表达 GAS5	抑制细胞代谢,促进凋亡	海绵作用	42
	高表达 HOTAIR	促进细胞增殖和侵袭	未知	43
	高表达 ASLNC04080	调控细胞周期	未知	44
	高表达 BANCR	促进细胞增殖、侵袭和转移	激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路	45
绒毛膜癌	低表达 LINC00261	调控细胞周期,抑制细胞侵袭和转移,促进细胞凋亡	Caspase 级联反应	46
	高表达 MALAT1	促进细胞增殖	海绵作用	47
	低表达 LINC00629	抑制细胞的侵袭和转移	未知	48
	低表达 MIR503HG	抑制细胞的侵袭和转移	未知	48
外阴鳞状细胞癌	低表达 HOTAIR、MALAT1、MEG, 高表达 NEAT 和 MIR31HG	未知	未知	49

5 小结与展望

近年来,关于lncRNA与女性生殖系统恶性肿瘤的研究日益增多。这些研究主要集中于lncRNA在卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌中的作用机制,而对lncRNA在外阴癌、输卵管癌等其他女性生殖系统恶性肿瘤中的作用机制研究较少。在现有的研究中,对lncRNA分

子诱饵的功能报道较多,而lncRNA的其他功能则需要进一步探索。此外,上述差异表达的lncRNA通过各种机制在癌症进展中扮演着癌基因或抑癌基因的角色,使其具有成为可靠的生物标志和新的癌症治疗靶点的潜力。同时也有研究报道,lncRNA参与调控DNA甲基化^[50]和组蛋白甲基化^[51],这进一步增加了lncRNA

调控肿瘤发生发展的复杂性。相信随着研究方法和技术的发展,更多新的 lncRNA 会被挖掘出来。在细胞内可采用超高分辨成像技术,原位研究 lncRNA 在细胞中的定位和时空动态分布,揭示 lncRNA 行使功能的新途径,为调节机体免疫功能、克服肿瘤恶性侵袭、转移和放化疗抵抗等研究提供新思路,从而保护女性生殖健康。

参考文献

- [1] PONTING CP, OLIVER PL, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136 (4): 629-641.
- [2] MESEURE D, DRAK ALSIBAI K, NICOLAS A, et al. Long noncoding RNAs as new architects in cancer epigenetics, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 320214.
- [3] XIAO Q, ZHENG F, TANG Q, et al. Repression of PDK1- and lncRNA HOTAIR-mediated EZH2 gene expression contributes to the enhancement of atractylenolide 1 and erlotinib in the inhibition of human lung cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (4): 1615-1632.
- [4] WU Q, GUO L, JIANG F, et al. Analysis of the miRNA-mRNA-lncRNA networks in ER+ and ER- breast cancer cell lines [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (12): 2874-2887.
- [5] LIU J, DING D, JIANG Z, et al. Long non-coding RNA CCAT1/miR-148a/PKC ζ prevents cell migration of prostate cancer by altering macrophage polarization [J]. *Prostate*, 2019, 79 (1): 105-112.
- [6] 刘慧强. 我国宫颈癌流行病学特征和高危因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31 (6): 1258-1260.
- [7] WEIDERPASS E, LABRECHE F. Malignant tumors of the female reproductive system [J]. *Saf Health Work*, 2012, 3 (3): 166-180.
- [8] QIU JJ, LIN YY, YE LC, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134 (1): 121-128.
- [9] QIU JJ, WANG Y, DING JX, et al. The long non-coding RNA HOTAIR promotes the proliferation of serous ovarian cancer cells through the regulation of cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 333 (2): 238-248.
- [10] WU H, SHANG X, SHI Y, et al. Genetic variants of lncRNA HOTAIR and risk of epithelial ovarian cancer among Chinese women [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (27): 41047-41052.
- [11] YIWEI T, HUA H, HUI G, et al. HOTAIR interacting with MAPK1 regulates ovarian cancer skov3 cell proliferation, migration, and invasion [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1856-1863.
- [12] DONG L, HUI L. HOTAIR promotes proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer SKOV3 cells through regulating PIK3R3 [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 325-331.
- [13] ZHANG Z, CHENG J, WU Y, et al. lncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (3): 2465-2472.
- [14] MENDOZA P, ORTIZ R, DIAZ J, et al. Rab5 activation promotes focal adhesion disassembly, migration and invasiveness in tumor cells [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126: 3835-3847.
- [15] WANG Y, WANG H, SONG T, et al. HOTAIR is a potential target for the treatment of cisplatin-resistant ovarian cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (2): 2211-2216.
- [16] RUPAIMOOLE R, LEE J, HAEMMERLE M, et al. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13 (11): 2395-2402.
- [17] RANGEL LB, SHERMAN-BAUST CA, WERNYJ RP, et al. Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (46): 7225-7232.
- [18] 刘静, 彭萍, 汪先桃. 上皮性卵巢癌中 HOST2 lncRNA 的表达及临床意义 [J]. *中国医学创新*, 2015, 12 (3): 34-36.
- [19] GAO Y, MENG H, LIU S, et al. lncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA let-7b [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24 (3): 841-852.
- [20] ZHENG ZG, XU H, SUO SS, et al. The essential role of H19 contributing to cisplatin resistance by regulating glutathione metabolism in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26093.
- [21] YAN H, XIA JY, FENG FZ. Long non-coding RNA ENST00000457645 reverses cisplatin resistance in CP70 ovarian cancer cells [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16 (1): gmr16019411.
- [22] LI H, LIU C, LU Z, et al. Upregulation of the long non-coding RNA SPRY4-IT1 indicates a poor prognosis and promotes

- tumorigenesis in ovarian cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88 : 529-534.
- [23] CHAI Y, LIU J, ZHANG Z, et al. HuR-regulated lncRNA NEAT1 stability in tumorigenesis and progression of ovarian cancer [J]. *Cancer Med*, 2016, 5 (7) : 1588-1598.
- [24] WU Y, DENG Y, ZHU J, et al. Long noncoding RNA NEAT1, regulated by LIN28B, promotes cell proliferation and migration through sponging miR-506 in high-grade serous ovarian cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9) : 861.
- [25] WANG C, QI S, XIE C, et al. Upregulation of long non-coding RNA XIST has anticancer effects on epithelial ovarian cancer cells through inverse downregulation of hsa-miR-214-3p [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29 (6) : e99.
- [26] SHENG X, LI J, YANG L, et al. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32 (1) : 277-285.
- [27] KIM H J, LEE D W, YIM G W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46 (2) : 521-530.
- [28] ZHENG P, XIONG Q, WU Y, et al. Quantitative proteomics analysis reveals novel insights into mechanisms of action of long noncoding RNA Hox transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR) in HeLa cells [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14 (6) : 1447-1463.
- [29] LI J, WANG Y, DONG R, et al. HOTAIR enhanced aggressive biological behaviors and induced radio-resistance via inhibiting p21 in cervical cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (5) : 3611-3619.
- [30] SUN J, CHU H, JI J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49 (3) : 943-952.
- [31] LIU M, JIA J, WANG X, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cervical cancer progression through regulating BCL2 via targeting miR-143-3p [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19 (5) : 391-399.
- [32] SHARMA S, MANDAL P, SADHUKHAN T, et al. Bridging links between long noncoding RNA HOTAIR and HPV oncoprotein E7 in cervical cancer pathogenesis [J]. *Sci Rep*, 2015, 5 : 11724.
- [33] HUANG C, YU Z, YANG H, et al. Increased MALAT1 expression predicts poor prognosis in esophageal cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83 : 8-13.
- [34] SUN R, QIN C, JIANG B, et al. Down-regulation of MALAT1 inhibits cervical cancer cell invasion and metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12 (3) : 952-962.
- [35] 赵晓宇, 何政, 欧阳玲. 长链非编码RNA在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24 (18) : 2993-2997.
- [36] LU H, HE Y, LIN L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (2) : 1683-1691.
- [37] LIU S, SONG L, ZENG S, et al. MALAT1-miR-124-RBG2 axis is involved in growth and invasion of HR-HPV-positive cervical cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (1) : 633-640.
- [38] YANG M, ZHAI X, XIA B, et al. Long noncoding RNA CCHE1 promotes cervical cancer cell proliferation via upregulating PCNA [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (10) : 7615-7622.
- [39] ZHANG J, YAO T, WANG Y, et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17 (1) : 104-113.
- [40] ZHAO Y, YANG Y, TROVIK J, et al. A novel wnt regulatory axis in endometrioid endometrial cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (18) : 5103-5117.
- [41] LI Q, ZHANG C, CHEN R, et al. Disrupting MALAT1/miR-200c sponge decreases invasion and migration in endometrioid endometrial carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 383 (1) : 28-40.
- [42] GUO C, SONG W Q, SUN P, et al. lncRNA-GAS5 induces PTEN expression through inhibiting miR-103 in endometrial cancer cells [J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22 : 100.
- [43] 孙逊. ^{188}Re 在肿瘤治疗中的应用 [J]. *国外医学·放射医学核医学分册*, 2003, 27 (4) : 151-153.
- [44] ZHAI W, LI X, WU S, et al. Microarray expression profile of lncRNAs and the upregulated ASLNC04080 lncRNA in human endometrial carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46 (5) : 2125-2137.
- [45] 赵燕凌, 陈跃. ^{188}Re 标记放射性药物研究进展 [J]. *医学综述*, 2006, 12 (14) : 879-882.

(下转第241页)

其来源也不尽相同。研究显示农业用地土壤重金属污染来源可能是污染物的大气沉降、生活污水和工业废水灌溉、固体废弃物,以及农药、化肥或畜禽粪便的施用等^[12]。遗憾的是此次未开展超标原因和农田土壤中重金属来源方面的调查,下一步应再次采集土样复检确认,开展土壤质量专项调查,明确超标原因和重金属来源。

本研究仅检测分析了铅、镉、铬三种重金属,而研究表明,砷是农药和化肥污染土壤的重要指示元素^[13]。多项研究中已提示汞、镍、铜、锌污染情况也较为突出^[1-3, 8, 12-14],因此下一步开展云南农田土壤质量调查时,将会适当增加检测的重金属指标,尤其是砷和汞。重金属的总量相同而形态分布不同时,其产生的生物效应与环境效应也会不同^[15],条件成熟时将会开展土壤重金属形态以及各形态间转化规律方面的研究。

参考文献

- [1] 梁琼,王玉霞,倪霞,等.甘肃土壤重金属元素含量及潜在生态危害评价[J].国外医学(医学地理分册),2017,38(4):336-338.
- [2] 王婧文,姚欣,李有志,等.东洞庭湖莲藕种植区土壤重金属污染及其对莲藕重金属含量的影响[J].生态科学,2017,36(4):46-51.
- [3] 麦麦提吐尔逊·艾则孜,阿吉古丽·马木提,艾尼瓦尔·麦麦提.新疆焉耆盆地辣椒地土壤重金属污染及生态风险预警[J].生态学报,2018,38(3):1075-1086.
- [4] 陈伟,陈焰.分析农田土壤和蔬菜重金属的含量特征分析[J].东方食疗与保健,2017(3):20.
- [5] 周宁晖,季国军.蔬菜与土壤环境中铅镉含量相关性调查[J].环境监测管理与技术,2007,19(3):23-24.
- [6] 土壤环境监测技术规范:HJ/T 166—2004[S].北京:中国环境出版社,2004.
- [7] 金立坚,李向龙,印悦,等.2011年四川省农村土壤中铅和镉含量调查[J].环境与健康杂志,2012,29(12):1112-1115.
- [8] 严登峰.菜地土壤重金属污染风险评价[J].海峡科学,2017(7):6-9,25.
- [9] 刘凤莲,吴惠忠,许秉忠.宁夏部分农村土壤镉和铅含量调查[J].环境与健康杂志,2013,30(9):843.
- [10] 金媛媛,周蓉,匡兴亚.镉致肾损伤机制的研究进展[J].环境与职业医学,2018,35(2):180-184.
- [11] TINKOV AA, AJSUVAKOVA OP, AASETH J,等.镉对生命活动的毒作用机制[J].环境与职业医学,2018,35(5):460-470.
- [12] 李庆波,赵小学,李红萍,等.气型污染农田土壤中重金属含量及潜在生态风险评价[J].郑州大学学报(医学版),2016,51(6):718-722.
- [13] 罗庆方,张菊,蒋磊,等.聊城市水岸带土壤重金属含量及污染评价[J].生态科学,2017,36(1):209-214.
- [14] 曹露,张华,李明月,等.碧流河下游农田土壤重金属污染状况分析与评价[J].生态科学,2017,36(6):8-15.
- [15] 曹勤英,黄志宏.污染土壤重金属形态分析及其影响因素研究进展[J].生态科学,2017,36(6):222-232.

(英文编辑:汪源;编辑:王晓宇;校对:邱丹萍)

(上接第237页)

- [46] WANG Y, XUE K, GUAN Y, et al. Long noncoding RNA LINC00261 suppresses cell proliferation and invasion and promotes cell apoptosis in human choriocarcinoma [J]. Oncol Res, 2017, 25 (5) : 733-742.
- [47] SHI D, ZHANG Y, LU R, et al. The long non-coding RNA MALAT1 interacted with miR-218 modulates choriocarcinoma growth by targeting Fbxw8 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97 : 543-550.
- [48] MUYS BR, LORENZI JC, ZANETTE DL, et al. Placenta-enriched lincRNAs MIR503HG and LINC00629 decrease migration and invasion potential of JEG-3 cell line [J]. PLoS One, 2016, 11 (3) : e0151560.
- [49] NI S, ZHAO X, OUYANG L. Long non-coding RNA expression profile in vulvar squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Oncol Rep, 2016, 36 (5) : 2571-2578.
- [50] ZHOU J, YANG L, ZHONG T, et al. H19 lncRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase [J]. Nat Commun, 2015, 6 : 10221.
- [51] JOH RI, PALMIERI CM, HILL IT, et al. Regulation of histone methylation by noncoding RNAs [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1839 (12) : 1385-1394.

(英文编辑:汪源;编辑:王晓宇;校对:汪源)