

长链非编码 RNA NEAT1 在肿瘤中的功能和作用机制研究进展

辛文秀^{1,2}, 郑小卫¹, 李清林^{1,2}, 童莹慧¹, 丁海樱¹, 黄萍^{1,2*} (1.浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022; 2.浙江省头颈肿瘤转化医学研究重点实验室, 杭州 310022)

摘要: 随着高通量测序技术和基因芯片的迅速发展, 研究发现非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)在哺乳动物基因组中占有很高比例。长链非编码 RNA(long ncRNA, lncRNA)和微小 RNA(micro RNA, miRNA)是 ncRNA 的 2 个主要亚群, 过去几年的研究显示 lncRNA 在多种疾病的发生发展中具有关键功能。LncRNA NEAT1 是一类对于亚核体 paraspeckles 的结构形成和结构维持起重要作用的长链非编码 RNA。NEAT1 与肿瘤的形成、治疗及预后相关, 并参与肿瘤细胞的生存与增殖、细胞周期、细胞凋亡、浸润和转移及细胞分化等重要过程。本文对 NEAT1 在肿瘤中的功能、分子机制及其对基因表达的调控方面进行综述。

关键词: 长链非编码 RNA; NEAT1; 肿瘤; 功能; 作用机制

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)10-1580-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.10.033

引用本文: 辛文秀, 郑小卫, 李清林, 等. 长链非编码 RNA NEAT1 在肿瘤中的功能和作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1580-1585.

Research Progression on Function and Mechanism of Long Non-coding RNA NEAT1 in Cancer

XIN Wenxiu^{1,2}, ZHENG Xiaowei¹, LI Qinglin^{1,2}, TONG Yinghui¹, DING Haiying¹, HUANG Ping^{1,2*} (1.Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2.Key Laboratory of Head & Neck Cancer Translational Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: With the rapid development of high-throughput sequencing technology and gene chips, non-coding RNAs(ncRNA) account for a high proportion of the mammalian genome. Studies shown that long ncRNA(lncRNA) and micro RNA(miRNA) are the two major subgroups of ncRNA. A number of studies have showed crucial functions for lncRNAs in cancer in the past few years. LncRNA NEAT1 is a class of lncRNA that play important roles in the structural formation and structural maintenance of paranuclear paraspeckles. LncRNA NEAT1 was reported to be associated with cancer progression, cancer treatment and prognosis, in addition. NEAT1 is involved in cell survival and proliferation, cell cycle, apoptosis, invasion and migration, and cell differentiation in cancer. In this review, the function and mechanisms of lncRNA NEAT1 in cancer and its regulation for the genes expression are summarized.

KEY WORDS: long non-coding RNA; NEAT1; cancer; function; mechanism

全基因组研究显示, 约 70%的人类基因组被转录为 RNA, 然而仅<2%的人类基因组编码蛋白质^[1-2]。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 调控非蛋白质编码的 DNA 序列区域^[3]。LncRNA 最初因为无转录基因的生物学功能, 被认为是“进化的垃圾”而被学者忽视。目前研究发现, lncRNA 可通过改变基因表达和信号传导途径, 进而调控机体的多种生物学功能^[4]。NEAT1 是近年来发现的 1 个新型 lncRNA, 研究发现 NEAT1 参与多种肿瘤的发生及发展过程, 包括肿

瘤细胞增殖、侵袭和转移、细胞周期及凋亡等^[5-7]。NEAT1 在多种人类肿瘤细胞及组织中表达失调, 可能是肿瘤诊断及预后的潜在生物学因子^[8-9]。本文对 NEAT1 在人类肿瘤中的功能及作用机制进行综述。

1 NEAT1 的结构特点

LncRNA NEAT1(nuclear paraspeckle assembly transcript1)是从位于人类第 11 号染色体上的多发性内分泌瘤病(multiple endocrine neoplasia, MEN) I 型的转录位点转录而来。NEAT1 基因主要编码 2 个转录本, 即 NEAT1-1(长 3.7 kb)和 NEAT1-2(长

基金项目: 浙江省自然科学基金(LQ18H160018); 浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYA053); 2016 浙江省 151 第二层次培养项目(黄萍); 2016 浙江省卫生创新人才培养项目(黄萍)

作者简介: 辛文秀, 女, 博士, 主管药师 Tel: (0571)88122438 E-mail: xinwx@zjcc.org.cn *通信作者: 黄萍, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)88122440 E-mail: huangpwly@sina.com

23 kb)。2 个转录本均定位于亚核体 paraspeckles, 共享相同的启动子, 但具有不同的 3'端处理机制。亚核体 paraspeckles 的确切功能尚不清晰, 但研究发现其与黄体形成及骨髓分化有关。Paraspeckles 包含 SFPQ、p54nrb、RBN14 及 PSP1 等多个蛋白因子, NEAT1 直接与 SFPQ 和 p54nrb 结合, 共同参与 paraspeckles 的形成及形态维持, 敲除或敲低 NEAT1 导致 paraspeckles 的分解。Paraspeckles 对于通过核保留 RNA(包含经腺苷-肌苷编辑的双链 RNA 区域)来调控基因表达至关重要, 通过这种机制, paraspeckles 及其家族成员可在多个生物学过程(包括细胞分化、病毒感染和氧化应激)中起调控基因表达的作用^[10]。

2 NEAT1 在肿瘤中的功能和作用机制研究

2.1 NEAT1 与肿瘤细胞周期、凋亡及增殖的关系

无限增殖潜能、逃避生长抑制及抵抗细胞死亡是肿瘤细胞常见的生物学特征, 研究发现 NEAT1 的异常表达与肿瘤细胞的增殖、细胞周期及凋亡等生物学行为密切相关。NEAT1 通过对 mir-377-3p 的“海绵”作用解除对 E2F3 的抑制, 促进非小细胞肺癌的发生, 而抑制 NEAT1 的表达诱导 G₁ 期细胞周期阻滞^[11]。结直肠癌细胞中, 敲除 NEAT1 可导致 Akt 信号通路被抑制而失活, 进而抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡^[12]。Choudhry 等^[13]采用 ChIP-seq 技术发现, 在乳腺癌细胞中 HIF-2 α 而非 HIF-1 α 与 NEAT1 的启动子存在明确的结合位点, 且缺氧诱导的 NEAT1 高表达导致肿瘤细胞增殖加速、集落形成能力增强及凋亡减少, 提示 NEAT1 与乳腺癌发生相关。卵巢癌细胞中 NEAT1 通过解除 miR-34a-5p 对 Bcl2 的抑制促进细胞增殖, 使处于细胞周期 S 期的细胞增多并抑制细胞凋亡, 敲除 NEAT1 导致 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞及诱导细胞凋亡^[6]。胰腺癌细胞敲除 NEAT1 可显著抑制细胞增殖, 诱导 G₀/G₁ 细胞周期阻滞和细胞凋亡, 生物信息学分析和荧光素酶报告基因检测表明 NEAT1 可直接结合到 miR-506-3p 上, 通过对 miR-506-3p 的负调节起促癌基因的作用, 进而发挥上述生物学功能^[14]。Wang 等^[15]发现敲除 NEAT1 抑制人喉癌上皮细胞 Hep-2 增殖及侵袭, 诱导细胞凋亡及 G₁ 期细胞周期阻滞, 且敲除 NEAT1 可抑制体外移植瘤生长并诱导移植瘤细胞凋亡, 其作用机制可能与 NEAT1 对 miR-107/CDK6 通路的调控相关。胶质瘤干细胞被认为是造成胶质瘤发

生发展的主要原因, Yang 等^[16]发现敲低 NEAT1 通过调节 miR107/CDK6 途径抑制神经胶质瘤细胞的干细胞样性质及 G₁ 期细胞周期阻滞, 提示靶向 NEAT1 可能为神经胶质瘤患者提供新的治疗机会。基于上述研究, 笔者得出结论: lncRNA NEAT1 与肿瘤细胞增殖、细胞周期及凋亡抵抗密切相关。

2.2 NEAT1 与肿瘤细胞浸润及转移的关系

肿瘤演进过程是指从良性肿瘤转变成恶性肿瘤的过程中所发生的一系列综合事件, 包括失控性生长、血管化、抗药性、浸润、转移等, 浸润和转移是肿瘤演进的最后阶段。Chakravarty 等^[8]研究发现, 在前列腺癌细胞中高表达 NEAT1 促进细胞增殖、侵袭和集落形成, 并可促进裸鼠移植瘤模型肿瘤的生长, 而沉默 NEAT1 得到相反的结果。另有研究显示, 敲除 NEAT1-1 能抑制结直肠癌细胞增殖、浸润及转移, 而敲除 NEAT1-2 可促进细胞生长, 2 种亚型所起作用相反^[17]。肝癌肿瘤组织中 HIF-2 α 处于被激活状态, HIF-2 α 可促进肝癌细胞及组织中 NEAT1 的表达, NEAT1 与 mir-129-5p 存在结合位点, 可将 mir-129-5p 招募至 HIF-2 α 与 NEAT1 的结合复合物上, 解除 mir-129-5p 对靶基因的抑制, 促进肿瘤细胞浸润和转移^[18-19]。Chen 等^[20]通过分别沉默或过表达 NEAT1 发现, NEAT1 可在体外促进食管鳞状细胞癌增殖、侵袭及转移。同样在肾透明细胞癌中, NEAT1 敲除抑制细胞的侵袭及迁移, 并抑制肾透明细胞癌细胞系中上皮间质转化相关标志物的 mRNA 和蛋白质的表达水平^[21]。研究报道, NEAT1 在促进胆管癌的发生中发挥重要作用, 用 shNEAT1 转染的胆管癌细胞在 Transwell 分析中表现出较低的转移和侵袭性, 作用机制可能与 NEAT1 被 EZH2(Enhancer of zeste homolog 2)募集到 E-钙黏蛋白启动子上并抑制 E-钙黏蛋白的表达相关^[22]。由此可见, lncRNA NEAT1 在肿瘤细胞的浸润和转移过程中起重要作用。

2.3 NEAT1 与肿瘤化疗敏感性的关系

肿瘤细胞对化疗药物产生耐药常常最终导致化疗失败, 研究发现非编码 RNA 与化疗耐药相关^[23-24]。近年来研究表明, 长链非编码 RNA NEAT1 与多种抗肿瘤药物的化疗敏感性密切相关。Chakravarty 等^[8]研究发现, NEAT1 高表达使前列腺癌细胞对雄激素受体拮抗剂产生耐药性。非小细胞肺癌中, NEAT1 可作为竞争性内源 RNA

与 hsa-mir-98-5p 结合, 防止 hsa-mir-98-5p 对特异性铜转运蛋白 CTR1 的降解, CTR1 上调进而增强非小细胞肺癌细胞对顺铂的敏感性^[25]。NEAT1 在耐阿霉素的胃癌细胞中的表达明显上调, 在耐阿霉素的 SGC7901/ADR 细胞中沉默 NEAT1 降低阿霉素的半数抑制浓度(IC₅₀), 使细胞对阿霉素的耐受性明显降低, 且 NEAT1 敲除促进阿霉素诱导的 SGC7901/ADR 细胞凋亡^[26]。5-氟尿嘧啶是常用的乳腺癌化疗药物, 但发生上皮间质转化的乳腺癌细胞通常对 5-氟尿嘧啶有抗药性^[27], 而敲除 NEAT1 的乳腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性升高^[28]。BRCA-1 相关蛋白-1(BAP1)的遗传改变是肝内胆管癌(CCA)中最常见的基因改变^[29], Parasramka 等^[30]发现 BAP1 的高表达与吉西他滨的耐药相关, 通过 lncRNA 表达谱及荧光定量 PCR 分析发现 BAP1 的表达水平对 NEAT1 的表达具有依赖性, NEAT1 可被 BAP1 反向调节, 与吉西他滨在肝内胆管癌中的化疗敏感性密切相关。Gao 等^[31]研究发现, 在白血病细胞 K562 和 THP-1 中过表达 NEAT1 可抑制三磷酸腺苷结合盒 G2 的表达, 进而减轻硼替佐米等细胞毒药物诱导的多药耐药。综上, lncRNA NEAT1 可通过多种机制调控肿瘤对化疗的敏感性, 其作用机制尚需深入研究。

3 NEAT1 与肿瘤的临床相关性

3.1 NEAT1 肿瘤组织中的表达

NEAT1 在多种肿瘤细胞及组织中表达失调, 研究显示 NEAT1 在多种实体瘤细胞及组织中呈高表达状态。Chakravarty 等^[8]比较 16 例良性前列腺组织和 21 例前列腺癌组织中 NEAT1 的基因表达水平, 通过 RNA 原位杂交结果表明, 与良性组织相比, NEAT1 在前列腺癌中高度表达。非小细胞肺癌患者中, 与癌旁正常组织相比肿瘤组织内 NEAT1 的表达水平明显升高, 且 NEAT1 的高表达与患者年龄、血管浸润及肿瘤 TNM 分期呈正相关^[32]; 另有研究显示, 非小细胞肺癌患者外周循环系统中 NEAT1 的表达水平明显升高^[33]。NEAT1 在结直肠癌患者肿瘤组织和细胞中呈高表达状态^[12,34], 且 NEAT1 的表达在结直肠癌患者外周血中明显升高^[17]。Guo 等^[35]研究 95 例肝细胞癌组织及其相邻正常肝组织中 NEAT1 的表达, 结果表明与正常肝组织相比 NEAT1 在肝癌组织中的表达明显升高。Fujimoto 等^[36]针对 300 例肝细胞癌患者的全基因组图谱进行分析, 发现 lncRNA NEAT1 突

变与肝细胞癌的发生相关。Chen 等^[20]采用实时荧光定量 PCR 方法分析 96 例食管鳞状上皮癌组织 NEAT1 的表达情况, 研究发现 NEAT1 在肿瘤组织中的表达量比正常邻近组织高。喉鳞状上皮细胞癌中同样发现, 肿瘤组织比临近非癌组织 NEAT1 表达提高(高 3.041 ± 0.709 倍)^[15]。Kim 等^[37]研究发现, 与正常人卵巢组织相比, NEAT1 在 III 期卵巢癌患者肿瘤组织中显著上调; Pils 等^[38]对 44 例卵巢上皮癌患者及 19 例正常对照者外周血中的白细胞进行分离并进行全基因组表达(32 000 个基因)分析, 进而通过实时荧光定量 PCR 和微阵列显著性分析筛选出包括 NEAT1 在内的 13 个差异表达的基因, NEAT1 联合其他 12 个基因及 6 个血浆蛋白进行检测可有效的将卵巢癌患者从正常人群中分离, 其中敏感度为 95.6%, 特异性为 99.6%, 表明 NEAT1 可能是卵巢癌诊断的有效生物标志物。He 等^[39]通过实时荧光定量 PCR 对 94 例未经过放化疗的胶质瘤患者肿瘤组织与 28 例非癌正常脑组织进行比较, 结果表明 NEAT1 在胶质瘤患者肿瘤组织中过表达。研究发现, NEAT1 在胰腺癌^[14]、胃癌^[26]肿瘤组织及细胞中的表达水平高于正常组织。由此可见, NEAT1 可能是一个潜在的肿瘤早期诊断生物标志物。

研究发现, NEAT1 在白血病细胞中表达下调。急性早幼粒细胞白血病(Acute promyelocytic leukemia, APL)发病的关键是早幼粒细胞白血病基因(promyelocytic leukemia, PML)与维甲酸受体 α (RAR α) 基因融合导致异常染色体相互易位 t(15,17), PML-RAR α 融合蛋白导致白血病母细胞分化为早幼粒细胞的阶段被阻断, 全反式维甲酸(all trans retinoic acid, ATRA)靶向 PML-RAR α 融合蛋白介导的转录抑制已成功用于早幼粒细胞白血病的治疗^[40-41]。Zeng 等^[42]采用实时荧光定量 PCR 比较新发的 APL 患者外周血单核细胞与正常粒细胞 NEAT1 的表达水平, 结果证明 NEAT1-1 和 NEAT1-2 在 APL 患者血液样品中均明显下降, 进一步探索发现 PML-RAR α 可抑制 NEAT1 的表达, 而 ATRA 诱导 NB4 细胞分化过程中可观察到显著的 NEAT1 上调, 使用小干扰 RNA 抑制 NEAT1 表达可阻断 ATRA 诱导的 NB4 分化, 提示 NEAT1 的表达失调可能在 APL 细胞的髓系分化中发挥重要作用。另有研究显示, C/EBP 家族转录因子 C/EBP- β 通过结合 NEAT1 启动子直接激活 NEAT1

的表达, 敲除 C/EBP- β 明显减少 ATRA 诱导的 NEAT1 的上调, 提示 NEAT1 可被 C/EBP- β 直接调控并在 APL 细胞分化过程中起重要作用^[26]。Gao 等^[31]研究发现, 与健康受试者相比, NEAT1 的 mRNA 表达水平在白血病患者血液样品中显著下调, NEAT1 mRNA 的表达在 K562, THP-1, HL-60 和 Jurkat 细胞等许多白血病细胞系中被抑制。

3.2 NEAT1 与肿瘤患者预后的关系

NEAT1 的高表达与多种实体肿瘤的不良预后相关。考虑到 NEAT1 在体内或体外促进肿瘤发生的重要性, Chakravarty 等^[8]探索来自经过根治性前列腺切除术的 594 名患者中 NEAT1 的表达水平与前列腺癌临床结果之间的关系, 研究发现 NEAT1 高表达患者无复发及转移生存期较低, 且 NEAT1 高表达与 Gleason 分级评分 >7 有关, NEAT1 高表达患者提示不良预后^[8]。另有研究发现 NEAT1 表达升高与结直肠癌患者的分化低、浸润转移及高的 TNM 分期呈正相关, NEAT1 高表达 CRC 患者无病生存期和总生存期较短, Cox 危险因素分析表明高 NEAT1 表达可能是结直肠癌患者的独立不良预后因素^[34]; Peng 等^[12]研究同样显示 NEAT1 升高导致结直肠癌患者生存不佳。研究发现 NEAT1 高表达的肝癌、乳腺癌及食管鳞状上皮癌患者总生存期较短^[13,17,20]。NEAT1 高表达与胰腺癌患者肿瘤进展及不良生存有关^[14]。肝细胞癌患者中高水平 NEAT1 与 TNM 分期较晚、肿瘤转移、肿瘤结节数量和肿瘤细胞浸润密切相关^[35]。He 等^[39]观察到 NEAT1 高表达的胶质瘤患者往往具有较大的肿瘤尺寸、更高的 WHO 分级及肿瘤复发率, Kaplan-Meier 曲线显示 NEAT1 表达高的患者总体生存率 (OS) 低于 NEAT1 低表达组 ($P=0.002$), 多因素分析结果显示 NEAT1 过表达是术后放疗和 WHO 分级的独立预后因素, 此外, 高表达 NEAT1 的 III-IV 期患者及术后需要放疗的患者具有较差的总生存期, 这项研究支持 NEAT1 是一个潜在的胶质瘤预后预测指标。Ning 等^[21]研究发现, NEAT1 在肾透明细胞癌组织表达上调, 且高水平的 NEAT1 在肾细胞癌中与肿瘤尺寸、较高的 Fuhrman 分级、淋巴结转移及 5 年不良生存率密切相关。

1 项共纳入 11 项研究中的 1 354 例患者的 meta 分析显示, NEAT1 高表达水平与癌症患者的总生

存期较短有关 ($HR=1.53$, $95\%CI=1.36\sim1.71$), 亚组分析结果与总分析结果一致, 其中肝-胃肠癌患者 ($HR=1.79$, $95\%CI=1.48\sim2.16$), 非小细胞肺癌 ($HR=1.35$, $95\%CI=1.04\sim1.76$), 卵巢癌 ($HR=1.41$, $95\%CI=1.11\sim1.79$) 和其他类型的癌症 ($HR=1.42$, $95\%CI=1.11\sim1.81$); 临床病理参数分析进一步表明, NEAT1 表达水平升高与肿瘤大小 ($OR=1.74$, $95\%CI=1.26\sim2.41$)、淋巴结转移 ($OR=2.29$, $95\%CI=1.71\sim3.06$)、TNM 分期高 ($OR=3.60$, $95\%CI=2.27\sim5.72$)、肿瘤分化差 ($OR=2.16$, $95\%CI=1.58\sim2.93$)、远处转移 ($OR=3.51$, $95\%CI=1.75\sim7.01$) 和侵袭深度 ($OR=1.94$, $95\%CI=1.36\sim2.75$) 呈正相关^[44]。另外 2 项 meta 分析结果均得到一致的结论^[45-46], 提示 NEAT1 表达水平升高与肿瘤不良预后相关, NEAT1 是多种肿瘤临床病理特征的潜在预测因子。

4 结语

肿瘤诊断及预后标志物是近年来医学及生物学领域的研究热点, 有效的早期诊断及预后因子对癌症的治疗和治疗反应的预测至关重要, 因此癌症早期诊断及预后生物标志物是临床研究的热点。与蛋白质编码基因相比, lncRNA 的研究尚处于起步阶段, 但随着高通量测序技术的迅速发展, 大规模 lncRNA 的 cDNA 文库建立和基因芯片技术被成熟应用, 大量的 lncRNA 被发现。近年来 lncRNA 的功能及作用机制研究也有一定的进展。LncRNA NEAT1 被发现后在各种人类恶性肿瘤中被广泛研究, NEAT1 在多数实体肿瘤中高表达并起致癌基因的作用, 而在 APL 中 NEAT1 表达下调, NEAT1 可通过促进白细胞分化起到肿瘤抑制剂的作用。一方面, NEAT1 与肿瘤的多种生物学过程有关, 包括细胞周期、增殖、凋亡、侵袭迁移及化疗敏感性等; 另一方面, NEAT1 的失调涉及多种人类疾病的发生和进展, 特别是肿瘤的演进过程中。鉴于以上两点, 研究人员可能将 NEAT1 作为潜在的肿瘤诊断及预后生物标志物和肿瘤治疗的靶点。然而, 在大多数实体瘤类型中, NEAT1 异常上调的潜在机制及功能尚不完全清晰, 且 NEAT1 在生物样品 (如血清) 中的化学稳定些也不清楚, 对 NEAT1 的诊断和预后价值仍需要大型的临床数据与临床标准标志物进行头对头的比较研究。

REFERENCES

- [1] 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.
- [2] TANO K, AKIMITSU N. Long non-coding RNAs in cancer progression [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 219.
- [3] COSTA F F. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology [J]. *Gene*, 2005, 357(2): 83-94.
- [4] YANG G, LU X, YUAN L. LncRNA: a link between RNA and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1839(11): 1097-1109.
- [5] CAO J, ZHANG Y, YANG J, et al. NEAT1 regulates pancreatic cancer cell growth, invasion and migration through microRNA-335-5p/c-met axis [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10): 2361-2374.
- [6] DING N, WU H, TAO T, et al. NEAT1 regulates cell proliferation and apoptosis of ovarian cancer by miR-34a-5p/BCL2 [J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10): 4905-4915.
- [7] KE H, ZHAO L, FENG X, et al. NEAT1 is required for survival of breast cancer cells through FUS and miR-548 [J]. *Gene Regul Syst Bio*, 2016, 10(Suppl 1): 11-17.
- [8] CHAKRAVARTY D, SBONER A, NAIR S S, et al. The oestrogen receptor alpha-regulated lncRNA NEAT1 is a critical modulator of prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5383.
- [9] FANG J, QIAO F, TU J, et al. High expression of long non-coding RNA NEAT1 indicates poor prognosis of human cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 45918-45927.
- [10] FOX A H, LAMOND A I. Paraspeckles [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(7): a000687.
- [11] ZHANG J, LI Y, DONG M, et al. Long non-coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR-377 in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4983-4988.
- [12] PENG W, WANG Z, FAN H. Lncrna NEAT1 impacts cell proliferation and apoptosis of colorectal cancer via regulation of akt signaling [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(3): 651-656.
- [13] 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*, 2014, 34(34): 4482-4490.
- [14] HUANG B, LIU C, WU Q, et al. Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 828-834.
- [15] 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.
- [16] YANG X, XIAO Z, DU X, et al. Silencing of the long non-coding RNA NEAT1 suppresses glioma stem-like properties through modulation of the miR-107/CDK6 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 555-562.
- [17] WU Y, YANG L, ZHAO J, et al. Nuclear-enriched abundant transcript 1 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 191.
- [18] ZHENG X, ZHANG Y, LIU Y, et al. HIF-2 α activated lncRNA NEAT1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4): 3247-3256.
- [19] FANG L, SUN J, PAN Z, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through the regulation of miR-129-5p-VCP-IkB [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(2): 150-156.
- [20] CHEN X, KONG J, MA Z, et al. Up regulation of the long non-coding RNA NEAT1 promotes esophageal squamous cell carcinoma cell progression and correlates with poor prognosis [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9): 2808-2815.
- [21] NING L, LI Z, WEI D, et al. LncRNA, NEAT1 is a prognosis biomarker and regulates cancer progression via epithelial-mesenchymal transition in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(1): 75-83.
- [22] ZHANG C, LI J Y, TIAN F Z, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6): 879-888.
- [23] Lv X K, Wang B, Chen J B, et al. Effect and mechanism of mir-363 on cisplatin-treated breast cancer cells [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2015, 32(9): 1041-1046.
- [24] Yu Y, Wang J F, Wang C Y, et al. Progress in the study of taxanes against multi-drug resistant tumor [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2012, 29(1): 16-23.
- [25] JIANG P, WU X, WANG X, et al. NEAT1 upregulates EGCG-induced CTR1 to enhance cisplatin sensitivity in lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43337-43351.
- [26] ZHANG J, ZHAO B, CHEN X, et al. Silence of long noncoding RNA NEAT1 inhibits malignant biological behaviors and chemotherapy resistance in gastric cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1): 109-113.
- [27] ZHANG W, FENG M, ZHENG G, et al. Chemoresistance to 5-fluorouracil induces epithelial-mesenchymal transition via up-regulation of Snail in MCF7 human breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(2): 679-685.
- [28] LI X, WANG S, LI Z, et al. The lncRNA NEAT1 facilitates cell growth and invasion via the miR-211/HMGA2 axis in breast cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt 1): 346-353.
- [29] JIAO Y, PAWLIK T M, ANDERS R A, et al. Exome sequencing identifies frequent inactivating mutations in BAP1, ARID1A and PBRM1 in intrahepatic cholangiocarcinomas [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1470-1473.
- [30] PARASRAMKA M, YAN I K, WANG X, et al. BAP1 dependent expression of long non-coding RNA NEAT-1 contributes to sensitivity to gemcitabine in cholangiocarcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 22.
- [31] GAO C, ZHANG J, WANG Q, et al. Overexpression of lncRNA NEAT1 mitigates multidrug resistance by inhibiting ABCG2 in leukemia [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1051-1057.
- [32] PAN L J, ZHONG T F, TANG R X, et al. Upregulation and clinicopathological significance of long non-coding NEAT1 RNA in NSCLC tissues [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7): 2851-2855.
- [33] HU X, BAO J, WANG Z, et al. The plasma lncRNA acting as fingerprint in non-small-cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3497-3504.
- [34] LI Y, LI Y, CHEN W, et al. NEAT expression is associated with tumor recurrence and unfavorable prognosis in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27641-27650.
- [35] GUO S, CHEN W, LUO Y, et al. Clinical implication of long non-coding RNA NEAT1 expression in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5395-5402.
- [36] FUJIMOTO A, FURUTA M, TOTOKI Y, et al.

- Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer [J]. 2016, 48(5): 500-509.
- [37] KIM Y S, HWAN J D, BAE S, et al. Identification of differentially expressed genes using an annealing control primer system in stage III serous ovarian carcinoma [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 576.
- [38] PILS D, TONG D, HAGER G, et al. A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer-a study of the OVCAD consortium [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 178.
- [39] HE C, JIANG B, MA J, et al. Aberrant NEAT1 expression is associated with clinical outcome in high grade glioma patients [J]. APMIS, 2016, 124(3): 169-174.
- [40] HUANG M E, YE Y C, CHEN S R, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Modern Trends in Human Leukemia VIII [M]. 2th Ed. Springer Berlin Heidelberg: 1989: 567-572.
- [41] DE THÉ H, LAVAU C, MARCHIO A, et al. The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR [J]. Cell, 1991, 66(4): 675-684.
- [42] ZENG C, XU Y, XU L, et al. Inhibition of long non-coding RNA NEAT1 impairs myeloid differentiation in acute promyelocytic leukemia cells [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 693.
- [43] WANG Y, FU L, SUN A, et al. C/EBP β contributes to transcriptional activation of long non-coding RNA NEAT1 during APL cell differentiation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(2): 99-104.
- [44] YANG C, LI Z, LI Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression is associated with poor prognosis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2672-2680.
- [45] CHEN T, WANG H, YANG P, et al. Prognostic role of long noncoding RNA NEAT1 in various carcinomas: a meta-analysis [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 993-1000.
- [46] ZHANG Y, LUN L, LI H, et al. The value of lncRNA NEAT1 as a prognostic factor for survival of cancer outcome: a meta-analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13080.
- 收稿日期: 2017-12-05
(责任编辑: 李艳芳)