

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.039

表观遗传学与肺癌 *

刘亚茹 汪涛 马玲 王申森 黄华 黄映辉[△]

(北京工业大学生命科学与生物工程学院 北京 100124)

摘要:表观遗传是在指不影响遗传序列的情况下影响性状表达的方法。除了经典遗传方面,如点突变、颠换、插入与肺癌的发生有关,近年来研究显示表观遗传学对肺癌的发生也起到了重要的作用。本文主要从表观遗传学角度,简述了 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 尤其是 miRNA 与肺癌的关系,甲基化主要是通过抑制原癌基因,促进抑癌基因表达导致肺癌,组蛋白修饰会促进抑癌基因的表达,非编码 RNA 可以作为肺癌诊断的生物标记物,为肺癌的早期诊断提供依据。

关键词:DNA 甲基化;组蛋白修饰;肺癌;miRNA

中图分类号:Q75; R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1176-04

Epigenetics and Lung Cancer*

LIU Ya-ru, WANG Tao, MA Ling, WANG Shen-sen, HUANG Hua, HUANG Ying-hui[△]

(School of Life Science and Biomedical, Beijing University of Technology, Beijing, 100124, China)

ABSTRACT: Epigenetics refers to affecting the expression of a pattern without affecting the genetic sequence. In addition to the classical genetic, such as point mutations, transversion, insertion, in recent years found that epigenetics also played an important role in lung cancer. There is a brief description between the DNA methylation, histone modification, non-coding RNA, especially miRNA and lung cancer, methylation leading to lung cancer mainly through the inhibition of oncogene, promote tumor suppressor gene expression, histone modification can promote the expression of tumor suppressor gene, non-coding RNA can be used as a biomarker for the diagnosis of lung cancer, providing a basis for the early diagnosis of lung cancer.

Key words: DNA methylation; Histone modification; Lung cancer; miRNA

Chinese Library Classification(CLC): Q75; R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1176-04

前言

肺癌分为小细胞肺癌(small-cell carcinomas, SCLC)与非小细胞肺癌(non-small-cell carcinomas, NSCLC),非小细胞肺癌占肺癌的 85-90%,并且是最常见的致死肿瘤^[1]。非小细胞肺癌又分为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、腺癌(adenocarcinoma, AC)与大细胞癌(large-cell carcinoma, LCC)。肺癌的致病机理非常复杂,近十几年来表观遗传学的发展为肺癌的研究与治疗提供了新的思路。本文就表观遗传学在肺癌发生发展中的作用进行综述。

1 DNA 甲基化与肺癌

1.1 细胞因子信号转导抑制因子(Suppressor of cytokine signaling, SOCS)

SOCS 家族由至少 8 种成员组成,即 SOCS1-7 和 CIS。SOCS 负调节 JAK/STAT(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription)系统信号传导^[2],影响细胞增殖等功能。肺癌细胞存在 SOCS3 基因的异常甲基化,并且用去甲基化酶抑制剂 5AZA 处理后,甲基化水平上升^[4]。SOCS3 的甲基化失

活可以激活 JAK/STAT 通路,从而导致肿瘤的发生,SOCS3 疗法可能对治疗肿瘤有作用^[5]。而且,在 NSCLC 中过表达 SOCS1 可以激活抑癌基因 p53 的活性,能抑制肿瘤的生长^[6]。

1.2 错配修复基因 MutL-homologue1 (MLH1) 及 MutS-homologue2(MSH2)

错配修复是指在使 DNA 错配基因中使核苷酸恢复正常排列的修复方式。错配修复基因分为 MutL 和 MutS, MutL 包括 MLH1、MLH3、PMS1 和 PMS2, MutS 包括 MSH2、MSH3、MSH6 等。MLH1 与 MSH2 为错配修复系统的关键蛋白。错配修复基因 MLH1 在肺鳞癌中的高甲基化比率为 72%^[7], MSH2 的甲基化却没有显著变化。而且甲基化水平、蛋白表达与病理特征无明显联系。

1.3 凝血因子 II 受体样 3 基因(coagulation factor II receptor-like 3 gene, F2RL3)甲基化

F2RL3(coagulation factor II receptor-like 3 gene)基因可以编码凝血酶 PAR4(protease-activated receptor-4, 蛋白激活受体 4), PAR4 在白细胞及肺癌等组织中有表达,与一些癌症的转移有关^[8]。吸烟是肺癌的主要原因。71%的肺癌致死是因为吸烟造成的。研究表明 F2RL3 可以作为短期与长期吸烟的生物标记

* 基金项目:北京市科委重点项目(K2015311201501)

作者简介:刘亚茹(1994-),硕士研究生,主要研究方向:表观遗传学, E-mail: 961063736@qq.com

△ 通讯作者:黄映辉(1974-),博士生导师,教授,主要研究方向:表观遗传学, E-mail: huangyh@hotmail.com, 电话:13146280250

(收稿日期:2018-04-30 接受日期:2018-05-26)

物^[9],吸烟与 F2RL3 的低甲基化显著相关,尤其是在 65 岁以后的老人身上这种差别更明显。而 F2RL3 的低甲基化与肺癌的发生和致死有明显关系^[10]。

1.4 分泌型卷曲相关蛋白 (Secreted frizzled-related proteins, SFRP)

SFRP 基因是 Wnt 信号通路的拮抗剂,Wnt 信号通路是生物体内高度保守的信号通路,与细胞的凋亡、分化、增殖有重要作用。SFRP 甲基化导致 Wnt 信号通路异常激活,引起癌症的发生^[12]。最近发现 SFRP 基因可以抑制一些癌症的侵袭,SERP 甲基化降低 SERP 的活性,增加细胞的侵袭性^[13],从而导致癌症的发生。在 NSCLC 中,SERP1 与 SERP2 的甲基化水平明显升高。其中,SERP2 是通过甲基化抑制 Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 (ZEB1)与 matrix metalloproteinase 9 (MMP9)促进肺癌的侵袭,从而促进肺癌的发生。

1.5 转膜蛋白 (transmembrane protein 88, TMEM88)

TMEM88 是调节人体胚胎干细胞分化与胚胎发育的转膜蛋白^[14]。同为 Wnt 信号通路的拮抗剂,TMEM88 的启动子高甲基化也与 NSCLC 的不良预后有关^[15]。在 NSCLC 及其癌旁组织中,TMEM88 甲基化的比率分别为 82.2%与 65.9%。高甲基化后患者的生存期平均为 46 个月,而低甲基化的患者可达 56 个月。而且,去甲基化 TMEM88 后可抑制肿瘤的增殖、转移与侵袭。

1.6 矮身高同源框 2 (short stature homeobox 2, SHOX2)

SHOX2 与发育迟缓和身材矮小的疾病有关,SHOX2 编码蛋白转录因子,调控胚胎早期发育,尤其与四肢发育有关。SHOX2 的高甲基化与肺癌的发生有明显的相关性。研究发现,在肺癌患者的支气管肺泡灌洗液中,SHOX2 与 RASSF1A 存在异常的甲基化,特异性为 97.4%^[16],这种差异在肺癌早期更显著。因此,SHOX2 可以作为早期肺癌的诊断标记物^[17,18]。

2 组蛋白修饰与肺癌

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases,HDAC)可以将组蛋白亮氨酸的乙酰基除去,从而导致基因的转录后沉默和异染色质的形成^[19,20]。HDAC 家族共包括 18 种蛋白(HDAC1-7, SIRT1-11)^[21]。HDAC7 在肺癌的高表达,通过 Stat3 的乙酰化,与肺癌的不良预后有关。而作为 HDAC 抑制复合体的一部分, SIN3A 在非小细胞肺癌中表达量下调^[22]。目前,已有 HDAC 抑制剂作为治疗癌症的生物靶标^[23]。在一些肺癌细胞中,HDAC 低表达,而 HDAC9 在肺癌中尤其是腺癌中低表达^[24],说明 HDAC9 可能以抑制肿瘤生成的方式发生作用。HDAC 还与肺癌的上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition,EMT)有关,而 EMT 是参与肺癌早期发生与侵袭的原因^[25]。

3 非编码 RNA 与肺癌

3.1 miRNA 与肺癌的诊断

miRNA 可以影响超过 50%的蛋白编码基因的表达^[26,27]。在肺癌的发生发展过程中起着重要作用^[28]。早在 2006 年,Yanai-hara 等发现在 ADC 中,有两种 miRNA(miR-96b,miR-102)高表达。在 SCC 中,有四种 miRNA(miR-202,miR-203,miR-205,miR-204 的前体)高表达^[29]。而后,很多 miRNA 与肿瘤的关系逐渐被研究出来,miRNA-16 的高表达被认为是肺癌不良预后

的标志^[30]。SCC 患者的低生存率与五种 miRNA(miR-25、miR-34c-5p、miR-191、let-7e、miR-34a)的低表达有关^[31],而且 miR-31 高表达与中国 SCC 患者的不良预后有关^[32]。

3.1.1 痰中的 miRNA 肺癌的早期诊断对肺癌的治疗非常重要,而检测痰中的 miRNA 就是检测早期肺癌的无创方法^[33]。NSCLC 患者的痰中 miR-21 的表达量明显高于对照组^[34]。一组包含 miR-21、miR-143、miR-155、miR-210、miR-372 在内的五种 miRNAs 组成的早期筛查工具可以 83.3%筛查出 NSCLC^[35]。而只有 miR-21、miR-31、miR-210 在内的早期筛查工具也能筛出 82.93%的恶性孤立性肺结节(malignant solitary pulmonary nodules,SPNs)^[36]。

Jun S 等取 66 例肺癌患者及 68 例健康样本的痰作为训练集(training set),在 12 个 miRNA(miR-21、31、126、182、200b、205、210、375、486 和 708)中选出 miR-31 与 miR-210 两个 miRNA,发现他们在肺癌中高表达,在受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC 曲线)实验的曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.83,特异性为 83.8%。而 X 线断层摄影术(computed tomography,CT)诊断肺癌的特异性为 83.8%。而结合这两种检验方式的情况下,特异性可达到 91.2%。在 64 名肺癌患者及 73 名对照的测试集(testing set)中结果一致^[37]。

3.1.2 血液循环中的 miRNA 血液中 miRNA 作为新的生物标志物,可以反映出病理条件的变化^[38]。miR-155、miR-197 与 miR-182 在 NSCLC 中的表达量高于对照组,可用于肺癌的早期筛查^[39]。miR-21 和 miR-155 的高表达与 miR-145 的低表达可以筛选出 69.4%的肺癌患者^[40]。在 NSCLC 患者的血清与组织中,miR-205-5p、miR-205-3p 与 miR-21-3p 的表达量高于正常人及患有良性肺癌患者^[41]。与健康人相比,NSCLC 患者的全血提取 RNA 中,miR-22、miR-24、miR-34a 的表达量偏高^[42]。经过 SCC 手术后,患者血浆中的 miR-205、miR-19a、miR-19b、miR-30b、miR-20a 的含量降低^[43]。在 NSCLC 患者的血清中,miR-15b 与 27b 组合的特异性为 93%,可以作为肺癌的潜在生物标志物^[44]。

Fan L 等在 94 例 NSCLC 患者术前的血清样本中和 58 例健康样本对照中检验 12 个 miRNA 的表达,结果发现 miR-16-5p、miR-17b-5p、miR-19-3p、miR-20a-5p 与 miR-92-3p 的表达量明显降低,而 miR-15b-5p 表达量上调,可以作为 NSCLC 的无创伤肿瘤生物标志物。而 miR-15b-5p、miR-16-5p、miR-20a-5p 三个诊断信号独立于 NSCLC 患者的年龄性别,可以作为最好的诊断方法^[45]。

Powrózek T 等在 90 例肺癌患者与 85 例正常对照的血清中做定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)分析实验,发现 miR-944 与 miR-3662 在肺癌中表达量上调。ROC 实验表明上述两种 miRNA 在 I、II 两期的 AUC 为 0.881,而且 miR-944 在可手术的 SCC 中诊断精确度的 AUC 为 0.982,miR-3662 在可手术的 AC 中诊断精确度的 AUC 为 0.926,高肿瘤分期与高 miRNA 表达呈正相关^[46]。

Nadal E 等在 70 例肺癌血清样本与 22 例健康对照中,用 qPCR 验证了选定的 miRNA,发现与对照相比,在 NSCLC 中有 60 例 miRNA 上调与 31 例 miRNA 下调。其中,又选了四例

miRNA;miR-193b、miR-301、miR-141 和 miR-200b 确认其诊断精确性,在发现集(discovery set)中的 AUC 为 0.985,在测试集(test set)中的 AUC 为 0.993,说明这四例 miRNA 可以作为肺癌血清诊断标记物^[47]。

Qi Z 等选择 30 例 I 期 NSCLC 患者,30 例 II 期患者,30 例健康的血液样本,并且每例个体都吸烟且年龄大于 50 岁,在 I 期 NSCLC 中,miR-17、miR-21 和 miR-192 这三个 miRNA 的表达量明显高于对照组,且有极显著差异($P=0.001$)。但在 NSCLC 后期,这些 miRNA 的表达量又有所下降($P>0.05$)。所以,作者认为 miR-17、miR-21 和 miR-192 可以作为 NSCLC 的早期生物标志物^[48]。

3.2 lncRNA 与肺癌

近期,lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1 (MALAT1)被报道为 SCC 的致癌基因。MALAT1 在 SCC 中过表达,抑制 MALAT1 可以抑制 SCC 的增殖,过表达 MALAT1 促进 SCC 的增长。而且,MALAT1 是通过 miR-125b/STAT3 复合体促进 SCC 生长的^[49]。lncRNA LINC00968 可以通过 Wnt 信号通路,作为 NSCLC 的原癌基因起作用^[50]。PANDAR 基因在肺癌中表达上调^[51]。CAV-1 基因通过调节 lncRNA HOTAIR,促进肺癌细胞的增殖与侵袭^[52]。通过调节 miR-126/SLC7A5 复合物,Long non-coding RNA PVT1-5 促进肺癌细胞的增殖与肿瘤发生^[53]。

4 小结与展望

表观遗传学常见的修饰方式甲基化从多方面影响着肺癌的发生发展,包括与吸烟导致的 F2RL3 基因的低甲基化,与 Wnt 信号通路有关的 SFRP 和 TMEM88 基因的高甲基化,与 JAK/STAT 通路有关的 SOCS 家族的异常甲基化等。非编码 RNA 可以在肺癌早期就表现明显的表达变化,对肺癌的早期诊断非常重要,尤其是痰中的 miRNA 可以无创快速的诊断肺癌,表观遗传学不仅在肺癌的发生中起着重要作用,还为肺癌的诊断与治疗提供潜在的生物靶标。表观遗传学是比 mRNA 稳定的调控方式,调节上百基因的转录,研究 DNA 甲基化、组蛋白修饰与 miRNA 与肺癌的关系,可以为肺癌的治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Wakelee H, Kelly K, Edelman M J. 50 Years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2014: 177-189
- [2] Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 23-38
- [3] de Andres M C, Imagawa K, Hashimoto K, et al. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) are reduced in osteoarthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 407(1): 54-59
- [4] Liu C, Li Y, Dong Y, et al. Methylation Status of the SOCS3 Gene Promoter in H2228 Cells and EML4-ALK-positive Lung Cancer Tissues[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2016, 19(9): 565-570
- [5] He B, You L, Uematsu K, et al. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(24): 14133-14138
- [6] Shimada K, Serada S, Fujimoto M, et al. Molecular mechanism underlying the antiproliferative effect of suppressor of cytokine signaling-1 in non-small-cell lung cancer cells [J]. Cancer Sci, 2013, 104(11): 1483-1491
- [7] Gomes A, Reis-Silva M, Alarcao A, et al. Promoter hypermethylation of DNA repair genes MLH1 and MSH2 in adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the lung[J]. Rev Port Pneumol, 2014, 20(1): 20-30
- [8] Kaufmann R, Rahn S, Pollrich K, et al. Thrombin-mediated hepatocellular carcinoma cell migration: cooperative action via proteinase-activated receptors 1 and 4 [J]. J Cell Physiol, 2007, 211(3): 699-707
- [9] Zhang Y, Yang R, Burwinkel B, et al. F2RL3 methylation as a biomarker of current and lifetime smoking exposures [J]. Environ Health Perspect, 2014, 122(2): 131-137
- [10] Zhang Y, Schottker B, Ordonez-Mena J, et al. F2RL3 methylation, lung cancer incidence and mortality [J]. Int J Cancer, 2015, 137(7): 1739-1748
- [11] Fasanelli F, Baglietto L, Ponzi E, et al. Hypomethylation of smoking-related genes is associated with future lung cancer in four prospective cohorts[J]. Nat Commun, 2015, 6: 10192
- [12] 李小杰, 殷桂林, 董永强, 等. SFRP1 基因甲基化及其蛋白在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2017(05): 320-323
- [13] Zhang X, Rong X, Chen Y, et al. Methylation-mediated loss of SFRP2 enhances invasiveness of non-small cell lung cancer cells[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(2): 155-162
- [14] Zhang X, Yu X, Jiang G, et al. Cytosolic TMEM88 promotes invasion and metastasis in lung cancer cells by binding DVLS [J]. Cancer Res, 2015, 75(21): 4527-4537
- [15] Ma R, Feng N, Yu X, et al. Promoter methylation of Wnt/beta-Catenin signal inhibitor TMEM88 is associated with unfavorable prognosis of non-small cell lung cancer [J]. Cancer Biol Med, 2017, 14(4): 377-386
- [16] Zhang C, Yu W, Wang L, et al. DNA Methylation Analysis of the SHOX2 and RASSF1A Panel in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Lung Cancer Diagnosis[J]. J Cancer, 2017, 8(17): 3585-3591
- [17] Ilse P, Biesterfeld S, Pomjanski N, et al. Analysis of SHOX2 methylation as an aid to cytology in lung cancer diagnosis [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2014, 11(5): 251-258
- [18] Song L, Yu H, Li Y. Diagnosis of Lung Cancer by SHOX2 Gene Methylation Assay[J]. Mol Diagn Ther, 2015, 19(3): 159-167
- [19] Sundar I K, Nevid M Z, Friedman A E, et al. Cigarette smoke induces distinct histone modifications in lung cells: implications for the pathogenesis of COPD and lung cancer [J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 982-996
- [20] Selvi R B, Kundu T K. Reversible acetylation of chromatin: implication in regulation of gene expression, disease and therapeutics [J]. Biotechnol J, 2009, 4(3): 375-390
- [21] Lei Y, Liu L, Zhang S, et al. Hdac7 promotes lung tumorigenesis by inhibiting Stat3 activation[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 170
- [22] Suzuki H, Ouchida M, Yamamoto H, et al. Decreased expression of the SIN3A gene, a candidate tumor suppressor located at the prevalent allelic loss region 15q23 in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2008, 59(1): 24-31

- [23] Zhu L, Wu K, Ma S, et al. HDAC inhibitors: a new radiosensitizer for non-small-cell lung cancer[J]. *Tumori*, 2015, 101(3): 257-262
- [24] Okudela K, Mitsui H, Suzuki T, et al. Expression of HDAC9 in lung cancer--potential role in lung carcinogenesis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(1): 213-220
- [25] Zhang L, Liu Z, Ma W, et al. The landscape of histone acetylation involved in epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2013, 9(Suppl 2): S86-S91
- [26] Panwar B, Arora A, Raghava G P. Prediction and classification of ncRNAs using structural information[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 127
- [27] Zagryazhskaya A, Zhivotovsky B. miRNAs in lung cancer: a link to aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 17: 54-67
- [28] Li N, Ma J, Guarnera M A, et al. Digital PCR quantification of miRNAs in sputum for diagnosis of lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(1): 145-150
- [29] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(3): 189-198
- [30] Navarro A, Diaz T, Gallardo E, et al. Prognostic implications of miR-16 expression levels in resected non-small-cell lung cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(5): 411-415
- [31] Landi M T, Zhao Y, Rotunno M, et al. MicroRNA expression differentiates histology and predicts survival of lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 430-441
- [32] Tan X, Qin W, Zhang L, et al. A 5-microRNA signature for lung squamous cell carcinoma diagnosis and hsa-miR-31 for prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6802-6811
- [33] Hubers A J, Prinsen C F, Sozzi G, et al. Molecular sputum analysis for the diagnosis of lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3): 530-537
- [34] Xie Y, Todd N W, Liu Z, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 67(2): 170-176
- [35] Roa W H, Kim J O, Razzak R, et al. Sputum microRNA profiling: a novel approach for the early detection of non-small cell lung cancer [J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(5): E271
- [36] Xing L, Su J, Guarnera M A, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(2): 484-489
- [37] Shen J, Liao J, Guarnera M A, et al. Analysis of MicroRNAs in sputum to improve computed tomography for lung cancer diagnosis [J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(1): 33-40
- [38] Gilad S, Meiri E, Yogev Y, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers[J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3148
- [39] Zheng D, Haddadin S, Wang Y, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(6): 575-586
- [40] Tang D, Shen Y, Wang M, et al. Identification of plasma microRNAs as novel noninvasive biomarkers for early detection of lung cancer[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2013, 22(6): 540-548
- [41] Jiang M, Zhang P, Hu G, et al. Relative expressions of miR-205-5p, miR-205-3p, and miR-21 in tissues and serum of non-small cell lung cancer patients[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 383(1-2): 67-75
- [42] Franchina T, Amodeo V, Bronte G, et al. Circulating miR-22, miR-24 and miR-34a as novel predictive biomarkers to pemetrexed-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(1): 97-99
- [43] Aushev V N, Zborovskaya I B, Laktionov K K, et al. Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78649
- [44] Hennessey P T, Sanford T, Choudhary A, et al. Serum microRNA biomarkers for detection of non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32307
- [45] Fan L, Qi H, Teng J, et al. Identification of serum miRNAs by nano-quantum dots microarray as diagnostic biomarkers for early detection of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 7777-7784
- [46] Powrozek T, Krawczyk P, Kowalski D M, et al. Plasma circulating microRNA-944 and microRNA-3662 as potential histologic type-specific early lung cancer biomarkers [J]. *Transl Res*, 2015, 166(4): 315-323
- [47] Nadal E, Truini A, Nakata A, et al. A Novel Serum 4-microRNA Signature for Lung Cancer Detection[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12464
- [48] Qi Z, Yang D Y, Cao J. Increased micro-RNA 17, 21, and 192 gene expressions improve early diagnosis in non-small cell lung cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 195
- [49] Chang S M, Hu W W. Long non-coding RNA MALAT1 promotes oral squamous cell carcinoma development via microRNA-125b/STAT3 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3384-3396
- [50] Wang Y, Zhou J, Xu Y J, et al. Long non-coding RNA LINC00968 acts as oncogene in NSCLC by activating the Wnt signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3397-3406
- [51] Zou Y, Zhong Y, Wu J, et al. Long non-coding PANDAR as a novel biomarker in human cancer: A systematic review[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1)
- [52] Liu W, Yin N C, Liu H, et al. Cav-1 promote lung cancer cell proliferation and invasion through lncRNA HOTAIR [J]. *Gene*, 2018, 641: 335-340
- [53] Li H, Chen S, Liu J, et al. Long non-coding RNA PVT1-5 promotes cell proliferation by regulating miR-126/SLC7A5 axis in lung cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2350-2355