

[文章编号] 1674-8115(2011)07-1022-05

· 综述 ·

# 长非编码 RNA 与其他表观遗传机制在肿瘤中的相互调控

孙甜甜，房静远

(上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市消化疾病研究所，上海 200001)

[摘要] 长非编码 RNA(lncRNA)是新发现的 RNA 干扰方式,与其他包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重构等表观遗传形式一样,在恶性肿瘤的发生和发展中起着重要作用。近年分子肿瘤学研究显示,lncRNA与其他表观遗传形式相互作用,如 lncRNA 可通过多种途径调控 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重构和其他 RNA 干扰形式,而 DNA 甲基化、染色质重构等也可调控 lncRNA 的表达及作用;其错综复杂的网路关系影响肿瘤的发生和发展。

[关键词] 长非编码 RNA; 表观遗传; 肿瘤

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.07.034

[中国分类号] R730

[文献标志码] A

## Interaction of long noncoding RNAs and other epigenetic mechanisms in tumors

SUN Tian-tian, FANG Jing-yuan

(Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China)

[Abstract] As a newly discovered RNA interference method, long noncoding RNAs (lncRNA) play an important role in the development and progression of carcinomas, just as other epigenetic mechanisms including DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling. Recent researches have highlighted that lncRNA can interact with other epigenetic mechanisms. lncRNA can regulate DNA methylation, histone modifications, chromatin remodeling and other RNA interference through many ways, and the expression and role of lncRNA can be regulated by DNA methylation and chromatin remodeling. The complex relationship affects the development and progression of carcinomas.

[Key words] long noncoding RNAs; epigenetics; tumor

表观遗传学是研究“没有 DNA 序列变化的可遗传的表达改变”<sup>[1]</sup>。一种遗传性状或表型的形成,除需要决定蛋白质模板和程序的遗传学信息外,还需要表观遗传学根据一定的时空条件、外界环境正确调节基因表达。表观遗传在基因转录调控、染色质结构、基因组完整性、分化与发育、生殖技术安全、肿瘤发生与防治中都起着重要作用。目前研究较多的表观遗传学机制主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重构和 RNA 干扰。生命活动中表观遗传修饰并非受单一机制的调控,而是由几种机制相互作用构成的表观遗传调节回路发挥作用<sup>[2-5]</sup>。

高通量基因测序技术的发展使大量长非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)被发现<sup>[6,7]</sup>。目前认为 lncRNA 主要来源于下列途径:①蛋白编码基因在多种因素作用下断裂后形成;②染色质重排过

程中两个分开的区域紧靠到一起形成;③非编码基因转录形成;④小非编码 RNA 中的某段序列多次复制形成;⑤转录因子中插入一段序列形成。这些 lncRNA 虽都无编码蛋白质的功能,但它们可调节表观遗传<sup>[8,9]</sup>,多种肿瘤的发生与它们的表达异常有关。作为一种新发现的表观遗传修饰机制,lncRNA 与其他表观遗传修饰机制之间是否可以相互调控?它们的相互调控对肿瘤的发生和发展产生了哪些影响?怎样应用它们之间的相互调控寻找肿瘤治疗的新靶点?文章将对这些相关问题加以阐述。

### 1 lncRNA

lncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸、无蛋白质编码功能的 RNA<sup>[10-12]</sup>,多数由 RNA 聚合酶 II 转录生成(非编码 RNA Alu 和 B2 由聚合酶 III 转录)。

[作者简介] 孙甜甜(1986—),女,硕士生;电子信箱:sumtt2005@126.com。

[通信作者] 房静远,电子信箱:jingyuanfang@yahoo.com。

根据转录基因与邻近的蛋白编码基因的位置,lncRNA可分为5种类型:正义(lncRNA转录方向与邻近蛋白编码基因转录方向相同)、反义(lncRNA转录方向与邻近蛋白编码基因转录方向相反)、双向(lncRNA可同时从与邻近的蛋白编码基因转录相同、相反两个方向发生转录)、基因内(lncRNA从基因的内含子区转录得到)和基因间(lncRNA从两个基因的基因间隔转录得到)<sup>[13]</sup>。与大多数非编码RNA一样,lncRNA序列保守性较差,仅在RNA的二级结构和启动子区有进化保守性<sup>[14]</sup>。

lncRNA表达具有组织特异性和时空特异性<sup>[15,16]</sup>。与蛋白编码基因相比,其相对长的分子结构使其在发挥作用时具有独特的优势:较长的核苷酸链可形成复杂的空间结构,与蛋白质因子相互作用;也可提供较大的空间位置同时与多个分子结合,共同发挥生物学功能。目前有关lncRNA的研究显示,lncRNA可在转录前、转录、转录后多个水平调节基因表达。

## 2 lncRNA对多种表观遗传形式的调控作用

lncRNA可通过多种途径调节DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重构和microRNA,在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。

### 2.1 lncRNA调节DNA甲基化

DNA甲基化是哺乳动物最为关键的表观遗传调节形式,基因启动子区CpG岛未发生甲基化时基因有转录活性,而当其发生甲基化后基因的表达受到抑制<sup>[17]</sup>,多种肿瘤的发生与甲基化异常有关<sup>[18]</sup>。癌基因鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)的表达受组织依赖甲基化差异区(tissue-dependent differentially methylated region, T-DMR)上CpG岛甲基化水平的影响。Imamura等<sup>[19]</sup>研究发现:此基因的CpG岛可转录出长度在600~20 000个核苷酸的多种lncRNA,其中的1个亚型Khps1a由1 290个核苷酸构成,5'端为帽状结构,3'端为多聚A尾。Khps1a lncRNA与T-DMR区3个CC(A/T)GG部位结合后可调控CpG岛甲基化,CpG岛甲基化水平下降后癌基因SphK1表达增加,促进肿瘤的发生并使肿瘤细胞对放化疗产生耐受<sup>[20,21]</sup>,故可把抑制Khps1a lncRNA生成及其作用作为肿瘤治疗的一个靶点。且与其他方法相比,lncRNA发挥作用时针对性更强、对机体正常组织的损害小。研究还发现Khps1a lncRNA可转运到细胞质,推测其可能在胞质中通过与其他表观遗传形式相互作用,在转录后水平调节蛋白

表达。

### 2.2 lncRNA调节组蛋白修饰

肿瘤发生中常伴有组蛋白修饰的变化,组蛋白可发生包括甲基化、乙酰化、泛素化等在内的多种修饰,不同类型的修饰、不同的氨基酸残基及在N端多肽链上所处的位置不同对基因表达的影响不同<sup>[22]</sup>;研究显示上游非编码区转录出的lncRNA可通过使组蛋白发生不同类型的修饰影响下游基因的表达。Morris等<sup>[23]</sup>发现从抑癌基因p21反义链反转录出的lncRNA可使正义链启动子区组蛋白H3K27发生甲基化,进而抑制p21的转录导致肿瘤发生。据此推测,可通过抑制p21 lncRNA来达到治疗肿瘤的目的。基因组印记消失也是肿瘤常见的诱发因素,研究显示与基因组印迹有关的2种lncRNA AIR<sup>[24]</sup>和Kcnq1ot1<sup>[25~27]</sup>可通过募集组蛋白修饰酶使组蛋白发生修饰,影响目的基因的表达。胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor-2, Igf2)基因簇转录出的lncRNA AIR长108 kb,位于细胞核(剪接变体长度在0.5~1.5 kb,多位于细胞质)。这些lncRNA在Slc22a3启动子区聚集,招募组蛋白甲基转移酶G9a使启动子区组蛋白H3K9甲基化。组蛋白甲基化后染色质浓缩, RNA聚合酶II与染色质的结合下降,引起Slc22a3、Slc22a2和IGF2基因所在位置长度超过400 kb的区域转录沉默;但同时研究显示某些组织中Slc22a3和Slc22a2基因的沉默可不依赖AIR。Igf2基因沉默是细胞正常生长的必要条件,抑制lncRNA AIR作用后,Igf2在来自母系的等位基因上重新过度表达,给细胞提供异常增生信号,导致细胞异常发育和肿瘤形成<sup>[28]</sup>。AIR发挥作用是否具有高度的特异性,又是如何募集甲基转移酶并使其结合到特异的位点,这些问题都有待于进一步研究。与AIR作用类似,长度为91 kb的lncRNA Kcnq1ot1也可与组蛋白甲基转移酶G9a、PcG蛋白上的EZH2和SUZ12相互作用,使组蛋白发生甲基化修饰进而抑制基因表达;但有学者<sup>[10]</sup>认为lncRNA AIR和Kcnq1ot1可能像“外套”一样包裹目的基因引起组蛋白抑制性的修饰而非通过募集组蛋白修饰酶。

细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)在细胞由G<sub>1</sub>期向S期转变过程中起着重要作用,其过度表达会使细胞失去对生长因子的依赖导致G<sub>1</sub>/S调控点失调,引起细胞恶性增生、癌变。细胞发生损伤时,损伤信号会刺激CCND1基因5'端启动子区的调控序列发生转录。转录出的lncRNA可募集RNA结合

蛋白 TLS 到 CCND1 启动子区,TLS 蛋白变为活性构象后与组蛋白乙酰化酶 CBP/P300 结合并抑制酶的活性,进而通过阻止组蛋白发生乙酰化下调 CCND1 表达<sup>[29]</sup>,抑制肿瘤形成。

### 2.3 lncRNA 调节染色质重构

染色质重构也是调控基因表达的关键因素。染色质结构的动态变化决定了细胞的生物学行为,特别是决定了细胞的分化、凋亡、衰老等命运,其异常可导致包括肿瘤在内的多种疾病<sup>[30,31]</sup>。Yu 等<sup>[32]</sup>在白血病的研究中发现,抑癌基因 p15 反转录出的 lncRNA p15AS 可通过使异染色质结构发生变化抑制 p15 表达;但此过程较复杂,推测除 p15AS 外可能还有其他 lncRNA 参与,p15AS 和其他反义 lncRNA 是引起染色质结构变化的一个激发点。由 lncRNA 介导染色质结构变化所引起的抑制作用有较强的后滞效应,这点与其他抑制作用不同。lncRNA p15AS 去除后其对 p15 基因的抑制作用仍然存在,甲基化抑制剂和异染色质抑制剂同时应用才可阻断此过程。

除转录过程及自身发挥作用调节染色质结构外,lncRNA 还可通过与多种染色质修饰复合物结合调节染色质重构。研究<sup>[33]</sup>显示:人类 3 300 多种 lncRNA 中约 20% 可与染色质重构蛋白复合物 PRC 或其他染色质修饰复合物结合,其中常见的、与肿瘤发生关系密切的 lncRNA 有 ANRIL 和 HOTAIR。

抑癌基因 INK4b 转录生成的 lncRNA ANRIL 可募集 PRC 蛋白到 INK4a/ARF 基因区,并与 PRC1 复合物上的 CBX7 和甲基化的组蛋白 H3K27 形成三元络合物。此络合物形成后可募集组蛋白甲基转移酶和脱甲基转移酶,使染色体结构发生变化,进而抑制 INK4a 基因表达<sup>[34]</sup>。目前尚未清楚是否还有其他 lncRNA 或 RNA 结合蛋白参与其中。同时有研究<sup>[35]</sup>显示:多种肿瘤中抑癌基因 INK4a/INK4b/ARF 所在区域 DNA 高甲基化,推测 ANRIL 可能同时参与了 DNA 甲基化的调控。HOTAIR 是由 HOXC 基因转录出的长 2.2 kb 的 lncRNA,对 HOXC 基因本身的表达无影响,但可募集染色质重构蛋白复合物 PRC2 到 HOXD 基因位点,使组蛋白 H3K27 甲基化,进而形成抑制性的染色体结构;HOXD 长达 40 kb 的区域转录受到抑制,肿瘤形成并易于发生浸润转移<sup>[36]</sup>。

在 lncRNA 调控染色质修饰的过程中,尚有较多不清楚的地方。lncRNA 是如何向染色质传递修饰信号?是 RNA 本身直接和目的基因结合募集染色质修饰复合体,还是 RNA 和其他蛋白结合形成核糖核

蛋白复合体再与目的基因结合? 参与染色质修饰的酶是如何到达目的基因区? 对于 1 个单一的启动子,推测可能是通过 RNA-RNA 或 RNA-蛋白质相互作用,但 lncRNA 有多个靶位点,其可能通过更复杂的机制与目的靶点结合及对染色质进行修饰。

### 2.4 lncRNA 调节 microRNA

MicroRNA 也是近几年研究比较多的一种表观遗传修饰形式,其表达发生改变会导致组织细胞的发育、增殖、分化和凋亡异常,从而诱发肿瘤。Wang 等<sup>[37]</sup>研究发现:lncRNA 可作为内源性的“microRNA 海绵”,特异性地与 microRNA 结合,影响 microRNA 的表观遗传修饰作用。正常肝细胞少量表达、肝癌时明显上升的 lncRNA HULC 可作为肝癌的标志物。在肝癌发生过程中 HULC 与 miR-372 结合,从而减弱对目的 mRNA 的抑制作用,使其表达上调。

## 3 多种表观遗传形式对 lncRNA 的调控作用

目前,lncRNA 在肿瘤领域的研究主要集中在其表达水平改变是否可诱发肿瘤及对肿瘤进展的影响,而有关调控 lncRNA 表达机制的研究较少,肿瘤中异常表达的 lncRNA 受到其他表观遗传形式调控方面的研究尚处于初级阶段。

目前已证实,lncRNA 转录同样受到其他表观遗传形式的调控,扰乱表观遗传修饰会使相应 lncRNA 的表达改变。如组蛋白甲基化可提高 RNA 聚合酶 II 的活性,使 lncRNA 转录增加<sup>[38]</sup>;神经系统中的研究显示染色质重构可调节 lncRNA 的表达<sup>[39]</sup>;同时表观遗传的主要调节因子阻遏蛋白元件 1 沉默性转录因子(repressor element 1-silencing transcription factor, REST)也可与 lncRNA 上 10 kb 的部分结合调节 lncRNA 的表达<sup>[40]</sup>。

多种表观遗传形式对 lncRNA 调控方面的研究还较少,为了更好地了解 lncRNA 的产生及在肿瘤中发挥不同作用时所受到的表观遗传调控,为利用 lncRNA 治疗肿瘤奠定基础,今后可进一步开展有关其他表观遗传形式对 lncRNA 调控的研究。

## 4 问题与展望

表观遗传修饰影响基因的转录活性而不涉及 DNA 序列的改变,在肿瘤形成中对基因表达的调节有重要意义。lncRNA 作为新发现的表观遗传调控形式,在肿瘤的发生发展、浸润转移中都发挥着重要作用,可作为肿瘤治疗的新靶点。对甲状腺癌的研

究<sup>[41]</sup>发现,抑制lncRNA NAMA表达后,细胞出现生长停滞和凋亡;在肝癌早期表达即明显上升的lncRNA MALAT-1可作为早期肝脏诊断的标志<sup>[42]</sup>,阻断其表达也可作为潜在的肝癌治疗策略<sup>[43~44]</sup>;在多种肿瘤中表达升高的lncRNA CURD与肿瘤的耐药性有关,抑制其表达后可使具有诱导细胞凋亡作用的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3表达增加,提高对化疗药物的敏感性<sup>[45]</sup>。近年来,越来越多的研究关注表观遗传学调节机制之间的相互作用。真核细胞的表型改变由染色质结构变化产生的基因表达改变所引起,但染色质结构改变需多种表观遗传学机制的参与,有翻译后组蛋白修饰、特异性组蛋白变体掺入、DNA甲基化和ATP依赖的染色质重构。lncRNA与其他表观遗传形式之间存在着复杂的相互调控。这种相互调控一方面可以对组织细胞进行更加精确地调控,异常时导致肿瘤;另一方面也可通过相互作用抑制肿瘤的形成。

lncRNA与其他表观遗传形式的相互调控可作为肿瘤治疗的靶点进行更加深入地研究,尤其是lncRNA的表达所受的表观遗传调控目前研究较少。但由于lncRNA本身的特殊性,如种类繁多、原始序列所包含的信息少及研究手段的限制,对lncRNA调控机制的认识仍较肤浅。同时,lncRNA与其他表观遗传机制相互作用时可能还受到肿瘤微环境的影响,这些都有待于继续深入的研究。

## [参考文献]

- [1] Pennisi E. Behind the scenes of gene expression [J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1064~1067.
- [2] Wu C, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence[J]. *Science*, 2001, 293(5532): 1103~1105.
- [3] Schones DE, Zhao K. Genome-wide approaches to studying chromatin modifications[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(3): 179~191.
- [4] Sridhar VV, Kapoor A, Zhang K, et al. Control of DNA methylation and heterochromatic silencing by histone H2B deubiquitination[J]. *Nature*, 2007, 447(7145): 735~738.
- [5] Vaissiere T, Sawan C, Herceg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing[J]. *Mutat Res*, 2008, 659(1~2): 40~48.
- [6] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1484~1488.
- [7] Imanishi T, Itoh T, Suzuki Y, et al. Integrative annotation of 21,037 human genes validated by full-length cDNA clones[J]. *PLoS Biol*, 2004, 2(6): e162.
- [8] Sanchez-Elsner T, Gou D, Kremmer E, et al. Noncoding RNAs of trithorax response elements recruit Drosophila Ash1 to Ultrabithorax [J]. *Science*, 2006, 311 (5764): 1118~1123.
- [9] Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor[J]. *RNA*, 2007, 13(3): 313~316.
- [10] Brosnan CA, Voynet O. The long and the short of noncoding RNAs [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(3): 416~425.
- [11] Marques AC, Ponting CP. Catalogues of mammalian long noncoding RNAs: modest conservation and incompleteness[J]. *Genome Biol*, 2009, 10(11): R124.
- [12] Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells[J]. *Cell*, 2010, 143(1): 46~58.
- [13] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629~641.
- [14] Szymanski M, Barciszewska MZ, Erdmann VA, et al. A new frontier for molecular medicine: noncoding RNAs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1756(1): 65~75.
- [15] Perez DS, Hoage TR, Pritchett JR, et al. Long, abundantly expressed non-coding transcripts are altered in cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(5): 642~655.
- [16] Louro R, Smirnova AS, Verjovski-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? [J] *Genomics*, 2009, 93(4): 291~298.
- [17] Robertson KD. DNA methylation and chromatin-unraveling the tangled web[J]. *Oncogene*, 2002, 21(35): 5361~5379.
- [18] Carraway H, Herman J. Monitoring methylation and gene expression in cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2007, 383: 187~202.
- [19] Imamura T, Yamamoto S, Ohgane J, et al. Non-coding RNA directed DNA demethylation of Spk1 CpG island[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 322(2): 593~600.
- [20] 孙曼,陈剑群.鞘氨醇激酶在恶性肿瘤中的研究进展[J].徐州医学院学报,2010,30(6): 412~414.
- [21] 覃蒙斌,黄杰安.鞘氨醇激酶-1在结肠癌中的作用研究进展[J].国际消化病杂志,2009,29(1): 26~28.
- [22] Bradbury PA, Zhai R, Ma C, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms and esophageal cancer prognosis[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4680~4658.
- [23] Morris KV, Santoso S, Turner AM, et al. Bidirectional transcription directs both transcriptional gene activation and suppression in human cells[J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(11): e1000258.
- [24] Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin [J]. *Science*, 2008, 322(5908): 1717~1720.
- [25] Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kenq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation[J]. *Mol Cell*, 2008, 32(2): 232~246.
- [26] Terranova R, Yokobayashi S, Stadler MB, et al. Polycomb group proteins Ezh2 and Rnf2 direct genomic contraction and imprinted

- repression in early mouse embryos [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(5): 668–679.
- [27] Redrup L, Branco MR, Perdeaux ER, et al. The long noncoding RNA Kenqotl organises a lineage-specific nuclear domain for epigenetic gene silencing [J]. *Development*, 2009, 136(4): 525–530.
- [28] Cui H. Loss of imprinting of IGF2 as an epigenetic marker for the risk of human cancer [J]. *Dis Markers*, 2007, 23(1–2): 105–112.
- [29] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription [J]. *Nature*, 2008, 454 (7200): 126–130.
- [30] Henikoff S. Nucleosome destabilization in the epigenetic regulation of gene expression [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(1): 15–26.
- [31] 钟志平. 表观遗传学涉及的几种机制 [J]. 科技与生活, 2010, 15: 96.
- [32] Yu W, Gius D, Onyango P, et al. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA [J]. *Nature*, 2008, 451 (7175): 202–206.
- [33] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(28): 11667–11672.
- [34] Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662–674.
- [35] Esteller M, Corn PG, Baylin SB, et al. A gene hypermethylation profile of human cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(8): 3225–3229.
- [36] 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.
- [37] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16): 5366–5383.
- [38] Houseley J, Rubbi L, Grunstein M, et al. A ncRNA modulates histone modification and mRNA induction in the yeast GAL gene cluster [J]. *Mol Cell*, 2008, 32(5): 685–695.
- [39] Mereer TR, Qureshi IA, Cokhan S, et al. Long noncoding RNAs in neuronal-glial fate specification and oligodendrocyte lineage maturation [J]. *BMC Neurosci*, 2010, 11: 14.
- [40] Johnson R, Teh CH, Jia H, et al. Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor REST [J]. *RNA*, 2009, 15(1): 85–96.
- [41] Yoon H, He H, Nagy R, et al. Identification of a novel noncoding RNA gene, NAMA, that is downregulated in papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation and associated with growth arrest [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4): 767–775.
- [42] Pasanth K V, Prasanth S G, Xuan Z, et al. Regulating gene expression through RNA nuclear retention [J]. *Cell*, 2005, 123(2): 249–263.
- [43] Tripahti V, Ellis J D, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation [J]. *Mol Cell*, 2010, 39(6): 925–938.
- [44] Li L, Feng T, Lian Y, et al. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12956–12961.
- [45] Tsang W P, Wong T W, Cheung A H, et al. Induction of drug resistance and transformation in human cancer cells by the noncoding RNA CUDR [J]. *RNA*, 2007, 13(6): 890–898.

[收稿日期] 2011-01-17

[本文编辑] 王淑平

## (上接第 1011 页)

- [10] Zhou JC, Zhao XJ, Peng QP, et al. Evaluation of European nutritional risk screening method in hospitalized patients of primary hospital [J]. *Parenter Enter Nutr*, 2009, 16(4): 219–221.
- [11] 蒋朱明, 江华. 肠外肠内营养临床有效的循证基础: 营养风险筛查(NRS 2002)与相对有效理念 [J]. 中国临床营养杂志, 2007,

15(1): 1–2.

- [12] 陈敏, 孙建琴, 肖菲, 等. 应用 NRS2002 标准对手术病人营养状况和营养支持的调查 [J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(3): 153–159.

[收稿日期] 2010-12-20

[本文编辑] 吴洋