

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.003

lncRNA SNHG5 在缺氧诱导肝细胞癌细胞侵袭及迁移中的作用

李雅睿, 郭丹, 陈映菲, 王如画, 卢桂芳, 任牡丹, 卢新兰, 和水祥(西安交通大学第一附属医院 消化内科, 陕西西安 710061)

[摘要] **目的:** 探讨长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) SNHG5 在缺氧诱导肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞侵袭及迁移中的作用。**方法:** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 6 月西安交通大学第一附属医院手术切除的 20 例 HCC 患者的癌与癌旁组织标本, 以及人 HCC 细胞系 HepG2、MHCC-97L、MHCC-97H、Huh7 和永生化人肝细胞 LO2。利用生物信息学方法分析缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 与 SNHG5 的结合位点, 将 pCMV-HIF-1 α 、shRNA-SNHG5 (sh-SNHG5) 质粒转染进 HCC 细胞, 用 qPCR 法检测 HCC 组织和缺氧条件下 HCC 细胞中 SNHG5 的表达水平, 用 Western blotting 检测 HCC 细胞中 HIF-1 α 蛋白的表达水平, 用 Transwell 小室法检测沉默 SNHG5 后常氧和缺氧条件下对 HCC 细胞侵袭及迁移能力的影响。**结果:** 分别与癌旁组织和 LO2 细胞比较, HCC 组织和各细胞系中 SNHG5 表达水平显著上调 (均 $P < 0.01$)。缺氧可上调 HCC 细胞中 SNHG5 的表达水平, 其机制可能与缺氧活化 HIF-1 α 与 SNHG5 启动子结合从而促进其转录有关; 缺氧能够增强 HepG2 和 MHCC-97L 细胞的侵袭及迁移能力 (均 $P < 0.01$), 沉默 SNHG5 表达能够显著抑制缺氧条件下 HepG2 和 MHCC-97L 细胞的侵袭及迁移能力 (均 $P < 0.01$)。**结论:** SNHG5 在 HCC 组织及细胞系中高表达, 并在缺氧诱导的 HCC 细胞侵袭及迁移中发挥重要作用。

[关键词] 长链非编码 RNA; SNHG5; 肝细胞癌; HepG2 细胞; MHCC-97L 细胞; 缺氧; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R735.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)09-0978-06

Role of lncRNA SNHG5 in the migration and invasion of hypoxia-induced hepatocellular carcinoma cells

LI Yarui, GUO Dan, CHEN Yifei, WANG Ruhua, LU Guifang, REN Mudan, LU Xinlan, HE Shuixiang (Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the regulatory effect of long non-coding RNA (lncRNA) SNHG5 on invasion and migration of hypoxia-induced hepatocellular carcinoma (HCC) cells. **Methods:** A total of 20 pairs of cancer and para-cancerous tissue specimens resected from HCC patients in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2017 to June 2018, and human HCC cell lines (HepG2, MHCC-97L, MHCC-97H, Huh7) as well as immortalized human liver LO2 cells were collected for this study. Bioinformatics methods were used to analyze the binding sites between hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and SNHG5. pCMV-HIF-1 α and shRNA-SNHG5 (sh-SNHG5) plasmids were transfected into HCC cells, respectively. qPCR was used to detect the expression level of SNHG5 in HCC tissues and hypoxia-induced HCC cells. Western blotting was used to detect the expression level of HIF-1 α protein in HCC cells, and Transwell chamber method was used to detect the migration and invasion ability of HCC cells after SNHG5 silence under normoxia and hypoxia condition. **Results:** Compared with para-cancerous tissues and immortalized human liver LO2 cells, the expression of SNHG5 was significantly up-regulated in HCC tissues and cell lines (all $P < 0.01$). Hypoxia promoted the expression level of SNHG5 in HCC cells, and its mechanism might be related to the combination of hypoxia-activated HIF-1 α and SNHG5 promoter to promote its transcription. Hypoxia promoted the invasion and migration ability of HepG2 and MHCC-97L cells (all $P < 0.01$), but knockdown of SNHG5 significantly inhibited the invasion and migration ability of HepG2 and MHCC-97L cells under hypoxic conditions (all $P < 0.01$). **Conclusion:** SNHG5 is highly expressed in HCC tissues and cell lines and plays an important role in the invasion and migration of HCC cells induced by hypoxia.

[Key words] long non-coding RNA (lncRNA); SNHG5; hepatocellular carcinoma (HCC); HepG2 cell; MHCC-97L cell; hypoxia; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(9): 978-983. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.09.003]

[基金项目] 陕西省重点研发计划资助项目 (No. 2017ZDXM-SF-065)。Project supported by the Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No. 2017ZDXM-SF-065)

[作者简介] 李雅睿 (1991-), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事消化系统肿瘤发病机制与防治, E-mail: liyarui0529@163.com

[通信作者] 和水祥 (HE Shuixiang, corresponding author), 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究, E-mail: hesx321@sina.com

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是中国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居中国恶性肿瘤第3位,病死率位居第2位^[1-2]。因HCC发病隐匿、进展迅速,患者总体预后仍不够理想。缺氧微环境是实体瘤的重要特征,尤其在HCC、乳腺癌、胰腺癌等实体瘤中,肿瘤细胞的高耗氧量和脉管系统氧输送能力之间的失衡造成了肿瘤的缺氧微环境^[3]。研究^[4]发现,缺氧可通过影响肿瘤非编码转录组学调控肿瘤细胞的生物学行为。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是近年来肿瘤研究的热点,lncRNA与缺氧条件下肿瘤的发生发展有关,两者之间相互作用从而影响肿瘤细胞的生物学过程^[5-6]。已有研究^[7-9]证实,SNHG5与胃癌、结肠癌、乳腺癌等的发生发展相关。然而,SNHG5在缺氧诱导的HCC细胞中的作用尚不清楚。本研究通过检测SNHG5在HCC组织及细胞系中的表达水平,利用慢病毒感染技术沉默SNHG5的表达,探讨SNHG5对缺氧诱导的HCC细胞侵袭及迁移能力的影响及其作用机制,为HCC的治疗提供新的靶点和治疗策略。

1 材料与方法

1.1 组织标本、细胞系及主要试剂

收集2017年1月至2018年6月西安交通大学第一附属医院手术切除的20例HCC患者的癌组织与对应癌旁组织标本,手术标本在切除后迅速置于液氮罐或-80℃冰箱中保存。患者术前均未接受放疗和免疫治疗。所有组织标本均经术后病理学检查确诊为HCC,术前均告知患者并签署知情同意书。

人HCC细胞系HepG2、MHCC-97L、MHCC-97H、Huh7及永生化人肝细胞LO2购自中国科学院细胞库。

DMEM细胞培养基以及青霉素-链霉素购自美国Hyclone公司,胎牛血清购自中国杭州四季青生物工程材料有限公司,胰酶和Lipofectamine™ 2000转染试剂购自Geneview公司,TRIzol试剂购自天根生化科技有限公司,逆转录试剂盒、实时荧光定量PCR(qPCR)试剂盒及引物购自TaKaRa公司,Transwell小室购于Millipore公司,Matrigel基质胶购自BD公司,缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)抗体购自Abcam公司, β -actin以及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的羊抗兔二抗购自西安壮志生物公司。

1.2 细胞培养、pCMV-HIF-1 α 过表达质粒及SNHG5-shRNA转染

HepG2和MHCC-97L细胞用含10% FBS的DMEM培养液中培养,分别置于37℃、5% CO₂的常

规培养箱和37℃、5% CO₂、1% O₂、94% N₂的缺氧孵箱中培养。

pCMV-HIF-1 α 过表达质粒转染:转染前24 h将HepG2和MHCC-97L细胞接种于6孔板,转染时细胞汇合度达60%,采用Lipofectamine™ 2000介导的脂质体转染方法,具体操作参照试剂盒说明进行。

慢病毒感染:取对数期HepG2和MHCC-97L细胞接种于6孔板中,待细胞贴壁后,以感染复数(multiplicity of infection, MOI)=10,每孔加入一定滴度的慢病毒与5 μ g/ml聚凝胺,24 h后更换为完全培养基,扩大培养。72 h后在倒置荧光显微镜下观察荧光强度判断转染效率。shRNA-SNHG5(sh-SNHG5)序列:5'-CAGUGAAGAUAUGAAUGUTT-3', 3'-ACAUUCAUUAUCUUCACUGTT-5'; shRNA-negative control(NC)序列:5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3', 3'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-5'。

1.3 生物信息学分析SNHG5表达与HCC细胞缺氧的关系及HIF-1 α 与SNHG5的结合位点

利用稳定敲低SNHG5的HCC细胞和对照组细胞进行转录组测序(RNA sequence),对差异基因进行生物信息学分析(GSEA),获得SNHG5与缺氧等生物学特征的关系。利用JASPAR(<http://jaspar.genereg.net/>)和TFDB(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/HumanTFDB#!/>)数据库筛选与SNHG5启动子结合的转录因子,获得HIF-1 α 与SNHG5的结合位点。

1.4 qPCR法检测HCC组织及细胞系中SNHG5 mRNA的表达

用TRIzol试剂提取组织或培养细胞中的总RNA,紫外分光光度计检测浓度及纯度。用Prime-Script RT试剂盒合成cDNA,用SYBR Premix Ex Taq II进行聚合酶链反应,qPCR在Bio-Rad CFX96TM Manager(Bio-Rad, Hercules, USA)仪上进行,每样本设3个复孔。PCR引物序列:SNHG5 F为5'-CGAGTAGCCAGTGAAGATAATG-3', R为5'-CACACAA-CAGTCAAGTAAACC-3'; GAPDH F为5'-ATCGTTCGTGACATTAAGGAGAAG-3', R为5'-AGCAAGGAAAGCTGGAAGAGTG-3'。PCR反应条件:95℃ 30 s, 95℃ 10 s, 58℃ 5 s, 共40个循环。基因表达水平采用2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法进行数据分析。

1.5 Western blotting(WB)检测HCC细胞中HIF-1 α 蛋白的表达

细胞在转染72 h后,用含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的蛋白裂解液RIPA提取细胞中总蛋白,BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。制备SDS-PAGE凝胶,加入蛋白样品和蛋白marker进行SDS-PAGE、转PVDF膜,5%的脱脂牛奶室温封闭1 h,分

别加入按 1:1 000 稀释的 HIF-1 α 和 GAPDH 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日用 TBST 漂洗 3 次 (10 min/次), 加入 HRP 标记的羊抗兔二抗 (1:5 000), 常温孵育 1 h, TBST 漂洗 3 次, ECL 显影, Image J 软件进行蛋白条带的灰度分析。

1.6 Transwell 实验检测 HCC 细胞的侵袭及迁移能力

细胞侵袭实验: Matrigel 胶以无血清培养基按 1:8 比例稀释, 每个 Transwell 上室内加入 60 μ l, 37 $^{\circ}$ C 培养箱过夜。取 Transwell 小室放入 24 孔板, 加入无血清 DMEM 培养基, 于 37 $^{\circ}$ C 放置 1 h, 吸出小室内培养基; 用胰酶消化细胞后, 用无血清 DMEM 培养液重悬为密度 1×10^4 细胞/ml。每个 Transwell 上室加入 100 μ l 细胞悬液, 下室加入 600 μ l 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液, 常规培养 24 h 后, 取出小室, 用棉签擦去膜上层细胞, 室温下用甲醇固定 15 min, 0.5% 结晶紫染色 20 min, PBS 清洗 2 次, 于倒置相差显微镜下 ($\times 40$) 计数穿膜细胞数。细胞迁移实验: 除不需要 Matrigel 胶包被基底膜外, 其余操作方法同细胞侵袭实验。

1.7 统计学处理

qPCR、WB、Transwell 等实验均重复 3 次。应用

SPSS 20.0 软件对实验数据进行统计分析。正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组均数间比较采用方差分析; 基因表达相关性分析采用 Pearson 相关性分析方法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

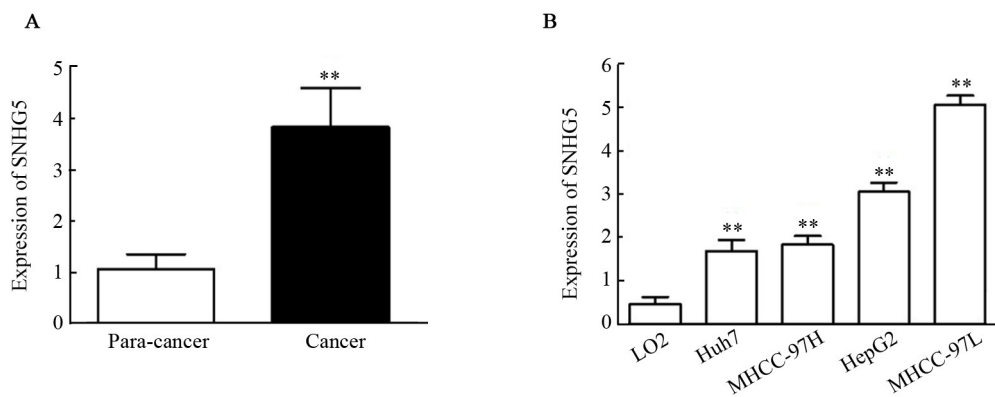
2 结果

2.1 SNHG5 在 HCC 组织及细胞系中均高表达

qPCR 检测结果显示, SNHG5 在 20 例 HCC 组织中的表达水平显著高于癌旁组织 ($t=14.90, P < 0.01$; 图 1A); SNHG5 在 HepG2、MHCC-97H、MHCC-97L、Huh7 细胞中的表达水平显著高于 LO2 细胞 ($t=9.87、11.40、13.42、24.36$, 均 $P < 0.01$; 图 1B)。结果表明, SNHG5 在 HCC 组织及细胞系中均高表达。

2.2 生物信息学分析提示 SNHG5 表达与 HCC 细胞缺氧相关

SNHG5 敲低组和对照组 HCC 细胞进行转录组测序, 对差异表达基因进行生物信息学分析发现, HCC 细胞中 SNHG5 表达与 HCC 细胞缺氧、上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成、肿瘤炎症反应密切相关 (图 2)。



** $P < 0.01$ vs Para-cancer tissues or LO2 cells

图 1 SNHG5 在 HCC 组织 (A) 和细胞系 (B) 中的表达

Fig.1 The expression of SNHG5 in HCC tissues (A) and cell lines (B)

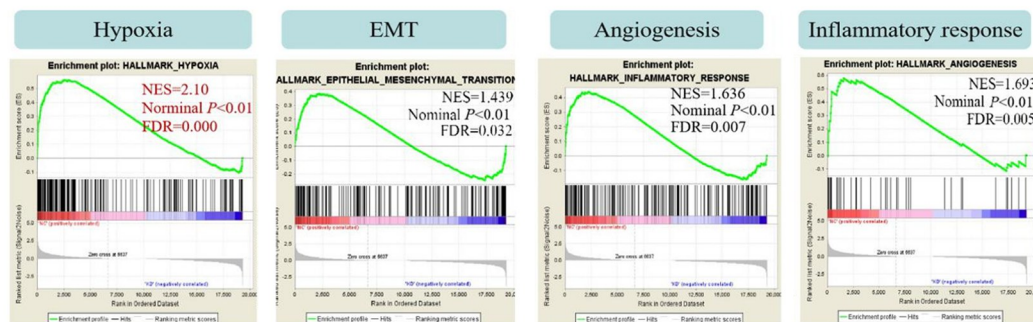


图 2 生物信息学分析 SNHG5 与 HCC 细胞生物学行为的相关性

Fig.2 Bioinformatics analysis of the correlation between SNHG5 and the biological behaviors of HCC cells

2.3 SNHG5在缺氧诱导的HCC细胞中高表达

qPCR检测结果(图3)显示,SNHG5在缺氧诱导的HepG2及MHCC-97L细胞中的表达水平明显上调,其分别在HepG2细胞中缺氧24 h、MHCC-97L细

胞中缺氧48 h达到峰值($t=11.49、11.68$,均 $P<0.01$)。结果表明,SNHG5在缺氧诱导的HCC细胞中高表达。

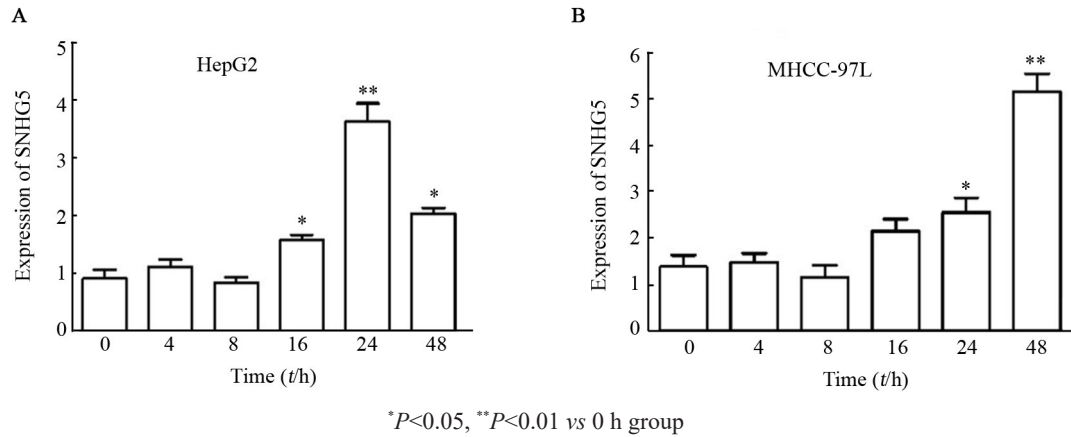


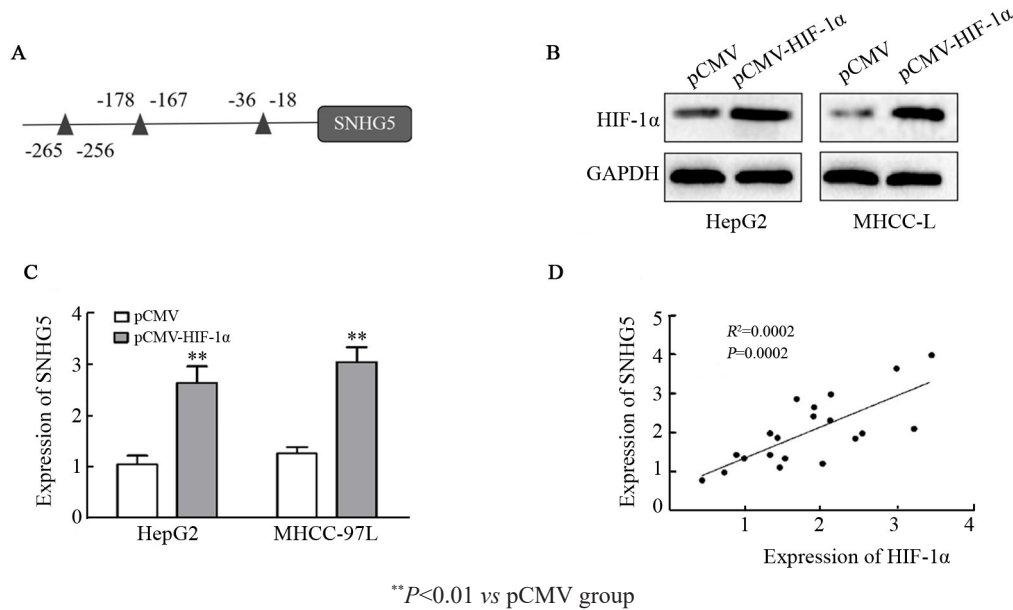
图3 SNHG5在缺氧诱导的HCC HepG2 (A)和MHCC-97L (B)细胞中的表达
Fig.3 The SNHG5 expression in the hypoxia-induced HCC HepG2 (A) and MHCC-97L (B) cells

2.4 HIF-1α参与调控缺氧诱导的HCC细胞中SNHG5的表达

通过生物信息学分析(JASPAR和TFDB数据库)筛选可能与SNHG5启动子结合的转录因子,结果提示在SNHG5上游启动子区含有HIF-1α的缺氧作用结合位点(hypoxia response element, HRE)位点,图4A为结合位点在SNHG5启动子区的位置。

胞后, WB实验结果显示细胞中HIF-1α蛋白的表达水平显著升高($t=10.87、14.26$,均 $P<0.01$;图4B)。qPCR检测结果显示,SNHG5在转染细胞中表达水平显著升高($t=10.68、11.24$,均 $P<0.01$;图4C);SNHG5与HIF-1α在HCC组织中的表达呈现正相关($r=0.75$, 95%CI=0.45~0.89, $P<0.01$;图4D)。以上结果表明,HIF-1α在转录水平调控SNHG5的表达。

HIF-1α过表达质粒转染HepG2和MHCC-97L细



A: Bioinformatics analysis of the binding site of HIF-1α on the SNHG5 promoter; B: WB detection of exogenous HIF-1α expression in HCC cells; C: qPCR detection of SNHG5 expression in HCC cells after overexpression of HIF-1α; D: Correlation analysis of HIF-1α and SNHG5 expression in HCC cells

图4 HIF-1α调控HCC细胞中SNHG5的表达
Fig.4 HIF-1α regulated the expression of SNHG5 in hepatocellular carcinoma cells

2.5 缺氧条件下SNHG5对HCC细胞侵袭及迁移能力的影响

Transwell小室法检测结果(图5)显示,缺氧显著增强HepG2及MHCC-97L细胞的侵袭、迁移能力

($t=9.58, 10.79$, 均 $P<0.01$),而在缺氧条件下沉默SNHG5后,这种促进细胞侵袭、迁移的作用受到部分抑制($t=11.80, 12.29$, 均 $P<0.01$)。以上结果提示,SNHG5与缺氧条件下HCC细胞的侵袭、迁移密切相关。

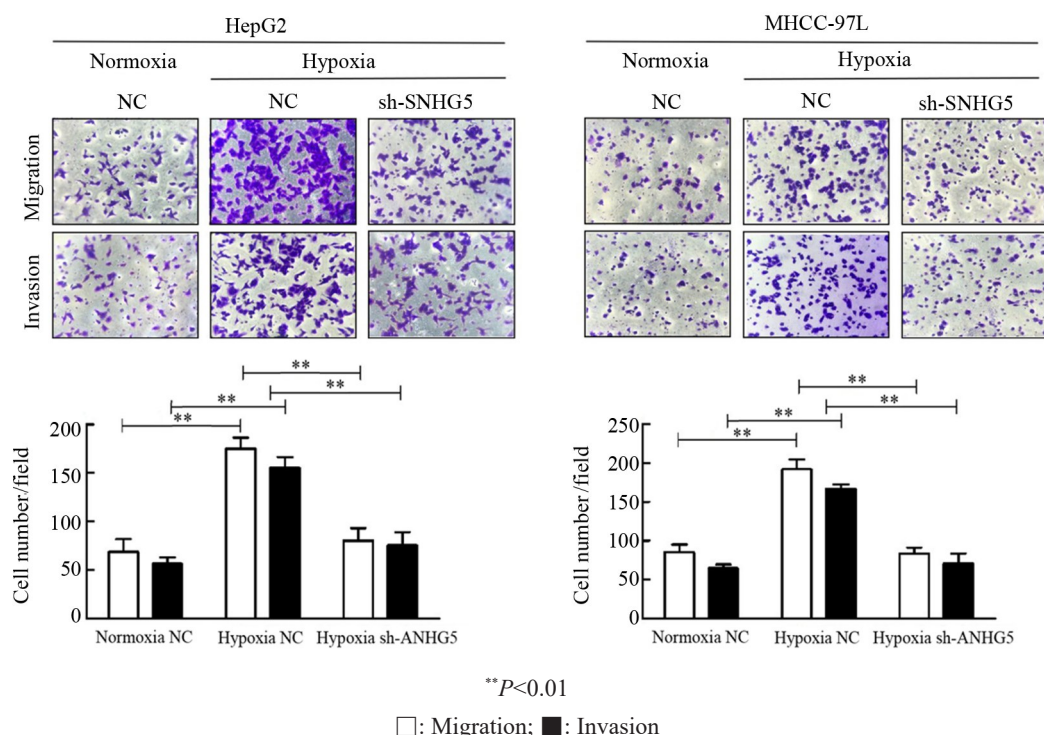


图5 缺氧条件下沉默SNHG5对HepG2和MHCC-97L细胞侵袭、迁移的影响($\times 400$)
Fig.5 Effect of downregulation of SNHG5 expression under hypoxia on invasion and migration of HepG2 and MHCC-97L cells($\times 400$)

3 讨论

恶性肿瘤的侵袭、迁移是影响肿瘤患者预后的重要因素。HCC是中国最常见的恶性肿瘤之一, HCC转移是决定患者治疗效果及临床预后的重要因素。然而, HCC转移是一个涉及肿瘤细胞内部多基因、宿主细胞及细胞外基质等因素相互作用的多步骤的复杂生物学过程, 因此深入研究HCC转移的相关机制, 寻找多层次调控转移相关基因的关键途径能够为抑制肿瘤转移的发生提供新的思路。

全基因组测序揭示了人类基因组中仅有约2%的蛋白编码基因, 但大部分不具备基因编码功能的序列在人类疾病中的生物学功能仍不容小觑。lncRNA是一类长度大于200 nt的非编码RNA序列。越来越多的研究^[10]表明, lncRNA在表观遗传学、转录及转录后调控等多种层面上对基因表达发挥着重要的调控作用, 成为近年来基因研究领域的热点。现已在多种肿瘤中发现lncRNA的异常表达, 这些lncRNA参与肿瘤发生发展的各个阶段, 并在其中发挥“癌基因”或“抑癌基因”的作用^[11-12]。

既往针对HCC转移的研究多集中在肿瘤细胞内部分子和信号途径的变化, 而忽略了细胞外部微环境的作用。肿瘤细胞微环境与人体内正常细胞所处的内环境存在明显差异, 主要表现在低氧、高压、低pH等方面。在实质性肿瘤的发展过程中, 由于肿瘤细胞的快速增殖和内部血管结构和功能的异常造成肿瘤细胞氧耗增加, 进而导致肿瘤细胞缺氧。这种动态变化的缺氧状态迫使肿瘤细胞向靠近血管的地方生长或分泌细胞因子诱导血管生成, 从而间接促进肿瘤侵袭与转移的发生^[13-14]。因此, 缺氧是肿瘤发生发展的重要因素, 它象征着恶性肿瘤细胞具有较强的侵袭与转移能力。

lncRNA与缺氧条件下肿瘤的发生发展有关。研究^[15-17]表明, 缺氧可活化HIF-1 α , HIF-1 α 是一种缺氧感受分子, 介导了大部分的缺氧应激反应, 并参与调控包括lncRNA在内的多种基因表达, 从而调控肿瘤细胞代谢、血管生成、侵袭与转移等生物学行为。SNHG5是定位于6号染色体上的一段长度为524 bp的lncRNA。本课题组的前期研究^[18]证实, SNHG5在HCC中高表达并发挥促癌的生物功能, 继续深入

研究 SNHG5 与缺氧诱导 HCC 细胞侵袭与迁移的关系后发现, 缺氧促进 HCC 细胞侵袭与迁移, 且在缺氧诱导的 HCC 细胞内 SNHG5 表达水平显著升高。进一步利用生物信息学分析发现, SNHG5 的启动子区含有 HIF-1 α 的结合位点, 体外过表达 HIF-1 α 后 HCC 细胞中 SNHG5 表达亦显著升高。以上内容部分解释了 SNHG5 在缺氧条件下上调的原因, 但其具体机制仍需进一步的深入研究。

本研究证实 SNHG5 是参与缺氧诱导 HCC 细胞侵袭与迁移的重要分子, 并部分解释了缺氧诱导下 SNHG5 过表达的原因, 为 HCC 的分子生物学研究提供了新的理论基础。但缺氧微环境包含的内容广泛, 涉及多种信号通路的协同作用, 缺氧诱导的 HCC 细胞侵袭与迁移是否涉及其他关键分子的调控仍有待深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [3] QIAN J, RANKIN E B. Hypoxia-induced phenotypes that mediate tumor heterogeneity[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1136: 43-55 [2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039393/>. DOI:10.1007/978-3-030-12734-3_3.
- [4] LUO W B, WANG Y F. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1136: 1-18. DOI: 10.1007/978-3-030-12734-3_1.
- [5] KAPINOVA A, KUBATKA P, ZUBOR P, et al. The hypoxia-responsive long non-coding RNAs may impact on the tumor biology and subsequent management of breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 51-58. DOI:10.1016/j.biopha.2017.12.104.
- [6] SHIH J W, KUNG H J. Long non-coding RNA and tumor hypoxia: new players ushered toward an old arena[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 53[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5547530/>. DOI:10.1186/s12929-017-0358-4.
- [7] LI M, ZHANG Y Y, SHANG J, et al. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4185-4191. DOI: 10.26355/eurrev_201905_17921.
- [8] ZHANG M B, LI Y, WANG H B, et al. LncRNA SNHG5 affects cell proliferation, metastasis and migration of colorectal cancer through regulating miR-132-3p/CREB5[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(4): 524-536[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422517/>. DOI:10.1080/15384047.2018.1537579.
- [9] CHI J R, YU Z H, LIU B W, et al. SNHG5 promotes breast cancer proliferation by sponging the miR-154-5p/PCNA axis[J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 138-149[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606894/>. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.05.013.
- [10] GUTTMAN M, RINN J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J/OL]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339-346[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197003/>. DOI:10.1038/nature10887.
- [11] KONDO Y, SHINJO K, KATSUSHIMA K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers[J/OL]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1927-1933[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623749/>. DOI:10.1111/cas.13342.
- [12] ZHANG L, PENG D, SOOD A K, et al. Shedding light on the dark cancer genomes: long noncoding RNAs as novel biomarkers and potential therapeutic targets for cancer[J/OL]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(9): 1816-1823[2020-03-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127856/>. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0124.
- [13] FAVARO E, LORD S, HARRIS A L, et al. Gene expression and hypoxia in breast cancer[J]. *Genome Med*, 2011, 3(8): 1-12. DOI: 10.1186/gm271.
- [14] SULLIVAN R, GRAHAM C H. Hypoxia-driven selection of the metastatic phenotype[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2): 319-331. DOI:10.1007/s10555-007-9062-2.
- [15] REN Z P, HU Y C, LI G S, et al. HIF-1 α induced long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes the osteosarcoma through repressing p21[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109104. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109104.
- [16] DENG S J, CHEN H Y, YE Z, et al. Hypoxia-induced LncRNA-BX111 promotes metastasis and progression of pancreatic cancer through regulating ZEB1 transcription[J]. *Oncogene*, 2018, 37(44): 5811. DOI:10.1038/s41388-018-0382-1.
- [17] MENG S S, XU X P, CHANG W, et al. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival through hypoxic preconditioning[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 1-11. DOI:10.1186/s13287-018-1031-x.
- [18] LI Y R, GUO D, ZHAO Y, et al. Long non-coding RNA SNHG5 promotes human hepatocellular carcinoma progression by regulating miR-26a-5p/GSK3 β signal pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 888. DOI: 10.1038/s41419-018-0882-5.

[收稿日期] 2020-04-28

[修回日期] 2020-08-20

[本文编辑] 党瑞山