

# SNHG6: 一种新的肿瘤标志物和治疗靶点

吕音霄 综述 王晓飞, 朱晔涵 审校

苏州大学附属第一医院呼吸与危重症科, 江苏 苏州 215000

**【摘要】** 长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA。某些lncRNA的异常表达在肿瘤的增殖、转移和凋亡中起着重要的作用。其中核仁小分子RNA宿主基因6 (SNHG6)在多种肿瘤组织中都可检测到异常表达。本文就SNHG6对人类多种肿瘤的调控作用及分子机制做一综述。

**【关键词】** 长链非编码RNA;核仁小分子RNA宿主基因6;肿瘤;作用机制;靶点

**【中图分类号】** R73 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)03-0358-06

**SNHG6: a novel tumor marker and therapeutic target in human cancers.** LV Yin-xiao, WANG Xiao-fei, ZHU Ye-han. Department of Respiratory and Critical Care, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** Long non-coding RNAs (lncRNAs) is a class of non-coding RNAs that exceed 200 nucleotides in length. The abnormal expression of some lncRNAs plays a very important role in tumor proliferation, metastasis, and apoptosis. Small nucleolar RNA host gene 6 (SNHG6) is a lncRNA that is detected in a variety of tumor tissues. This paper reviews the regulatory role and molecular mechanism of SNHG6 in various human tumors.

**【Key words】** Long non-coding RNAs (lncRNAs); Small nucleolar RNA host gene 6 (SNHG6); Cancer; Biomarker; Molecular mechanism; Target

全球范围内,癌症一直保持着高发病率和死亡率,并且预计在未来几十年内还会维持现状甚至增加<sup>[1]</sup>。据估计,2/3癌症导致的死亡发生在低收入和中等收入国家,这给国家和患者家庭都带来了巨大的经济负担<sup>[2]</sup>。但发达国家癌症的存在同样不容小视,根据美国癌症协会(ACS)、疾病控制和预防中心(CDC)、国家癌症研究所(NCI)和北美中央癌症登记协会(NAACCR)的最新数据,美国2019年预计新增癌症病例1 762 450例,癌症死亡人数为606 880人,且癌症发病年轻化趋势逐渐明显<sup>[3]</sup>。为了对抗癌症,对其发生发展机制及治疗策略的研究投入不遗余力,但癌症

患者的预后和生存质量仍不尽如人意,晚期肿瘤患者更是如此<sup>[4]</sup>。近年来,在长链非编码RNA(lncRNA)与癌症分子机制的相关研究方面取得了进展,对于提出新的治疗策略可能具有指导性意义<sup>[5]</sup>。

众所周知,能够编码蛋白质的RNA片段只占总的RNA片段的极少数,而不具备蛋白质编码潜力的RNA序列被称为非编码RNA(ncRNA)<sup>[6]</sup>。它们曾经被认为是无用的“转录废物”,但如今越来越多的证据表明它们可能从多个方面在人体各类病理生理活动中起调控作用,包括染色质重塑、转录后修饰和信号转导<sup>[7]</sup>。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lnc-

通讯作者:朱晔涵,主任医师,博士,博士生导师,E-mail:zhuyehanz@sina.com

\*\*\*\*\*

<p>tor in unresectable stage III-IV melanoma [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 145.</p> <p>[38] GIBNEY GT, WEINER LM, ATKINS MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12): e542-e551.</p> <p>[39] SCHROCK AB, OUYANG C, SANDHU J, et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1096-1103.</p> <p>[40] FUSI A, FESTINO L, BOTTI G, et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1285-1287.</p> <p>[41] 张日光, 阳柳. 免疫检查点抑制剂相关不良事件的临床特征及风险预测的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(13): 1754-1757.</p> <p>[42] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related ad-</p>	<p>verse events associated with immune checkpoint blockade [J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.</p> <p>[43] WANG DY, SALEM JE, COHEN JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721-1728.</p> <p>[44] THOMPSON JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5.5): 594-596.</p> <p>[45] BRAHMER JR, LACCHETTI C, THOMPSON JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(4): 247-249.</p>
--	---

(收稿日期:2020-08-26)

cRNA)是ncRNA家族的重要成员,它是长度大于200个核苷酸的非编码RNA的总称<sup>[8]</sup>。研究表明,lncRNA在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等生命活动中发挥着重要作用,而它在癌症分子机制中的作用近年来更是成为了研究热点<sup>[9]</sup>。

核仁小分子RNA宿主基因6(SNHG6)是lncRNA中的一种,它被检测到在多种肿瘤组织中表达上调,这意味着它可能参与了肿瘤的发生和进展,有潜在的调控作用<sup>[10]</sup>。本文就SNHG6与多种肿瘤的关系及其可能的发生机制进行了综述。

### 1 lncRNA 及与肿瘤的关系

LncRNA是长度超过200个核苷酸的ncRNA,过去它们曾被认为无足轻重,但近些年来越来越多的研究表明lncRNA与人体疾病的发生发展有密切的关联,尤其是与肿瘤的增殖分化、侵袭转移的相关细胞过程有关<sup>[11]</sup>。例如,HOTAIR是一个著名的lncRNA,研究发现它在结直肠癌、前列腺癌等多种肿瘤组织中表达上调,被认为参与了肿瘤细胞增殖、转移的进程<sup>[12-13]</sup>。另一种常见的lncRNA浆细胞瘤可变异位基因1(PVT1)在前列腺癌组织中过表达,而PVT1基因敲除可显著抑制前列腺癌细胞的体内外生长,这提示PVT1在前列腺癌中具有致癌作用,可作为前列腺癌诊断的潜在生物标志物<sup>[14]</sup>。此外,LAN等<sup>[15]</sup>报道,核仁小分子RNA宿主基因12(SNHG12)直接作用于miR-199a/b-5p从而调

节MLK3的表达,MLK3全名MAP3k混合谱系酶3,在过去十年中它被证明在多种肿瘤中与促进细胞增殖、促进细胞迁移、侵袭和转移密切相关,而SNHG12通过对它的调节在促进肝癌的发生和转移中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。可见多种不同的lncRNA在不同类型肿瘤中发挥着作用。

### 2 SNHG6的特性

SNHG6,全名核仁小分子RNA宿主基因6,位于染色体的8q13.1区域<sup>[17]</sup>。研究发现它在多种肿瘤组织中表达上调,可能通过多种途径参与肿瘤的发生和发展,成为近年的研究热点<sup>[18]</sup>。最近,PANDOLFI等<sup>[19]</sup>提出,具有microRNA结合位点的RNA片段可通过相互竞争而与miRNA结合从而调节其表达水平,这些RNA片段被称作内源性竞争性RNA(ceRNAs)。microRNAs可以通过与靶基因的3'UTR区结合来调控基因的表达,从而导致其靶向mRNA的降解,参与多种细胞功能<sup>[20]</sup>,而与ceRNA结合后,miRNA连同下游靶基因的表达都将受到影响<sup>[21]</sup>。CeRNA参与了包括膀胱癌、肺癌、结直肠癌和肝癌在内的多种肿瘤的疾病,因此积极探索ceRNA的作用可以帮助人们更好地理解肿瘤的疾病机制<sup>[22]</sup>。SNHG6就是一种典型的ceRNA。SNHG6可以通过和多种miRNA结合,调控其表达水平来参与肿瘤的发生(图1)。

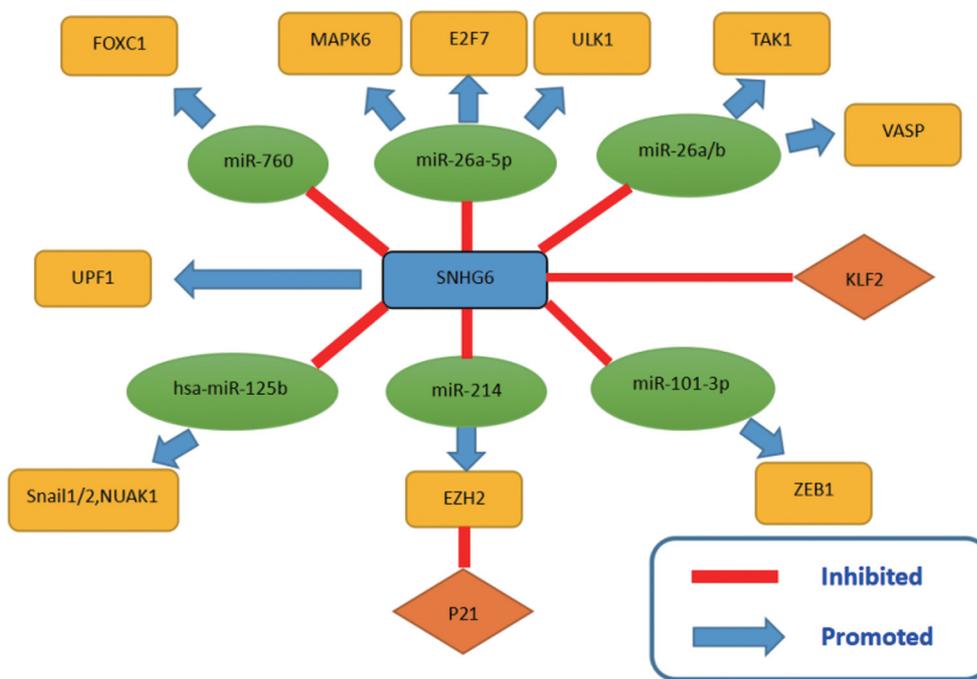


图1 SNHG6和多种mRNA结合并影响不同的通路

### 3 SNHG6对人类多种肿瘤的调控作用及分子机制

3.1 乳腺癌 乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,近年来其发病率和死亡率持续升高<sup>[23]</sup>。在我国,

乳腺癌发病率在40岁时开始明显升高,在45~49岁达到高峰<sup>[24]</sup>。此前VASTRAD等<sup>[25]</sup>发现,miR-26a-5p是乳腺癌相关性的成纤维细胞起始和进展的重要miRNA,而丝裂原活化蛋白激酶6(MAPK6)是

miR-26a-5p 的靶基因,它是 MAPK 家族的非典型成员,与乳腺癌、胃癌和肝癌等的转移密切相关<sup>[26]</sup>。近期,在此基础上,SNHG6 被发现在 BC 细胞中为高表达<sup>[27]</sup>,体内外试验证实 SNHG6 基因敲除对 BC 细胞增殖、迁移和侵袭均有明显的抑制作用;SNHG6 可通过 miR-26a-5p 正调控 MAPK6 的表达,SNHG6 通过与 miR-26a-5p 结合减弱其对 BC 增殖、侵袭和转移的抑制作用,而促进 MAPK6 的表达则导致病情的发展;体内试验进一步证实,SNHG6 基因敲除可通过上调 miR-26a-5p 来降低 MAPK 6 的表达,从而抑制 BC 的进展。血管扩张剂刺激的磷蛋白(Vasp)是一种广泛存在于不同组织和细胞中的肌动蛋白相关骨架蛋白<sup>[28]</sup>。先前的研究表明,vasp 是调节多种肿瘤细胞迁移的关键靶蛋白:vasp 的高表达与胃腺癌、肺腺癌的低分化呈正相关<sup>[29]</sup>。LI 等<sup>[30]</sup>在对乳腺癌发病的分子机制的研究中发现 SNHG6 和 Vasp 都能直接与 mi-26a 结合,这提示 SNHG 6 可能是 miR-26a 的 ceRNA,从而促进 Vasp 的表达,导致乳腺癌细胞的活化增殖、迁移和侵袭。本研究揭示了 SNHG 6/miR-26a/VASP 轴在乳腺癌发生发展中发挥的重要作用,为探讨乳腺癌新的发病机制提供了参考。

3.2 肺癌 尽管近年来由于治疗技术的不断完善,肺癌的发病率和死亡率有所降低<sup>[31]</sup>,但它仍然每年导致大量死亡病例,预计 2016 年肺癌死亡人数约占癌症死亡总人数的 27%<sup>[32]</sup>。为了帮助患者改善预后,科研工作者们不懈地研究肺癌发生的分子机制和新的治疗靶点。LIANG 等<sup>[11]</sup>发现 SNHG6 在人肺腺癌组织中的表达要高于正常肺组织,且与患者 TNM 分期、肿瘤体积等呈正相关;研究进一步发现,SNHG6 可以通过促进肿瘤细胞周期进程,促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭以及上皮间充质转换(EMT)而起作用。动物实验表明,SNHG6 基因敲除对体内异种移植瘤形成有明显的抑制作用。更重要的发现是,SNHG6 通过与 miR-26a-5p 结合而发挥 ceRNA 的作用,增强肿瘤前转录因子 E2F7 的表达。E2F7 是一种重要的转录因子,参与多种恶性肿瘤细胞周期的调控,与肿瘤的生长和转移均有关<sup>[33]</sup>。在 SNHG6 的作用下,miR-26a-5p 对肿瘤的抑制作用被削弱,同时 E2F7 过表达促进肿瘤的增殖、侵袭和转移。通过上述 SNHG6/miR-26a-5p/E2F7 轴的机制,提示 SNHG6 或可作为肺腺癌治疗的潜在靶点。

3.3 肝细胞癌 肝细胞癌是最常见的原发性肝癌,被列为全球第六常见肿瘤和第三主要癌症死亡原因<sup>[34]</sup>。近日在分析了大量肝细胞癌样本后发现,SNHG6 在肝细胞癌(HCC)组织和细胞中表达高于正常组织<sup>[10]</sup>。CHANG 等<sup>[35]</sup>对 SNHG6 促进 HCC 发展的分子机制进行了研究,发现 miR-101-3p 水平在肝癌

组织中明显降低,而正是由于 SNHG6 充当着 ceRNA,通过竞争性结合 miR-101-3p 来降低其表达,达到调控 ZEB1 表达的目的。ZEB1 即锌指 E 盒结合蛋白 1,是 ZEB 家族的一员,ZEB1 在肝癌组织中有较高的表达,它可以诱导 EMT,并促进肿瘤的进展和转移扩散<sup>[36]</sup>。因此可认为 SNHG6/miR-101-3p/ZEB1 轴与 HCC 的发生发展相关。CHANG 等<sup>[35]</sup>还发现 SNHG6 与 ATP 依赖的 RNA 解旋酶上移码蛋白 1(UF1)直接结合,UF1 不仅是 RNA 降解途径中的关键分子,也是细胞周期 S 期 DNA 复制的关键分子<sup>[37]</sup>,SNHG6 可通过与其结合影响肝癌的发生发展。进一步的研究还发现,在 SNHG6 的多种分型中,SNHG6-003 与肿瘤进展有关,与预后呈负相关,它可以减弱 miR-26a/b 对 TAK1 的抑制作用,从而增加 TAK1 及其下游效应的表达。TAK1 即内皮转化生长因子 $\beta$ 活化激酶 1,是一种丝氨酸/苏氨酸激酶<sup>[38]</sup>,介导 NF- $\kappa$ B 和 JNK/p38 等可诱导转录因子的激活,TAK1 在多种肿瘤中表达上调,并与肿瘤的进展及对化疗的耐药性有关,而 SNHG6 增强了 TAK1 的特性,促进了 HCC 的进展<sup>[39]</sup>。

3.4 膀胱癌 膀胱癌大多数病例发生在 60 岁以上的人身上,导致膀胱癌的主要危险因素是年龄,但吸烟和接触某些工业化学品也会增加风险<sup>[40]</sup>。近年来尽管在外科手术和放疗化疗的治疗下膀胱癌预后得到了很大的改善,但一些晚期膀胱癌患者的生存率仍然不理想<sup>[41]</sup>。因此,有必要进一步研究膀胱癌的发病机制,探索新的治疗策略。近年来研究发现在膀胱癌组织中 SNHG6 也过表达,而 SNHG6 的异常表达也可诱导上皮间充质转换(EMT),促进膀胱癌细胞的迁移和侵袭。SNHG6 的过表达能明显抑制 hsa-miR-125b 的表达,hsa-miR-125b 为肿瘤抑制因子<sup>[42]</sup>,在包括膀胱癌在内的多个上皮性肿瘤中表达下调,它能通过调节下游 Snail1/2 和 NUA1 等靶基因的表达抑制多种肿瘤的增殖、迁移和侵袭。敲除 SNHG6 基因后可观察到膀胱癌细胞中 hsa-miR-125b 的表达有恢复,肿瘤的增殖和侵袭速度则放缓<sup>[43]</sup>。

3.5 骨肉瘤 骨肉瘤是人体骨组织最常见的原发性恶性肿瘤,其预后几十年来都没有改善<sup>[44]</sup>,故对骨肉瘤发生发展的分子机制探索具有重要的临床意义。ZHENG 等<sup>[45]</sup>通过 qRT-PCR 检测发现,SNHG6 在骨肉瘤组织中表达明显高于正常细胞;Kaplan-Meier 分析发现 SNHG6 高表达与骨肉瘤预后不良有关。SNHG6 基因敲除可通过抑制细胞周期、诱导细胞凋亡来抑制骨肉瘤细胞增殖;与细胞周期相关的基因 p21 和 KLF2 在骨肉瘤细胞组织中表达与 SNHG6 呈负相关。p21 是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,对细胞周期进程具有抑制作用,KLF2 为锌指转录因子家族成员<sup>[46]</sup>,p21 和 KLF2 均被证实多种疾病包括肺

瘤的基因表达中具有抑制作用。在骨肉瘤组织中 SNHG6 抑制了 p21 和 KLF2 的表达,从而削弱它们对肿瘤细胞周期的抑制作用,促进了骨肉瘤细胞的增殖和转移<sup>[47]</sup>。ZHU 等<sup>[48]</sup>也发现 SNHG6 还可以竞争性地结合 miR-26a-5p,从而调节 ULK1,并通过靶向 Caspase-3 和 ATF3 诱导细胞凋亡和自噬。Caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,ATF3 即活化转录因子 3,在乳腺癌等多种肿瘤组织和细胞中被检测到表达增强<sup>[49]</sup>。简而言之,SNHG-6 通过调控 miR-26a-5p/ULK1/Caspase-3, ATF3 轴在骨肉瘤细胞中发挥癌基因的作用<sup>[50]</sup>。上述结果对于研究骨肉瘤的分子机制和新的治疗策略是有积极意义的。

**3.6 胃癌** 胃癌(Gastric cancer, GC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,对发病年龄的分析表明,青年人胃癌的发病率正在逐渐上升,这可能与青年人不良的饮食生活习惯有关<sup>[51]</sup>。在人胃癌组织和血清中的 SNHG6 表达是上调的;在裸鼠模型中发现 SNHG6 基因敲除试验组的肿瘤体积和重量明显低于未处理的对照组,提示 SNHG6 基因敲除可抑制 GC 细胞增殖。肿瘤相关因子 p21 在 SNHG 6 基因敲除的 GC 细胞中的表达水平是明显升高的,而在正常 GC 细胞中,SNHG6 的高表达则可降低 p21 的表达,提高 EZH2 表达。EZH2 即 Zeste 基因增强子同源物基因 2,近年来越来越多的研究表明 EZH2 通过调节多种抑癌基因的表达促进肿瘤的发生<sup>[52]</sup>,因此 SNHG6 与 EZH2 的正相关促进胃癌增殖。此外,SNHG6 还能通过 JNK 通路来调控 p21 的表达。JNK 通路的抑制几乎完全阻止了 SNHG6 基因敲除后诱导的 p21 表达的增加,阻断了 p21 对 GC 细胞的抑制作用,但不影响 EZH2 表达水平的改变。即 SNHG6 通过激活 JNK 通路和调节 EZH2 表达这两种不相关的机制同时对肿瘤相关因子 p21 的表达进行调控,从而促进 GC 的进展,这对于开拓新的 GC 治疗策略是有积极意义的<sup>[53]</sup>。

**3.7 胶质瘤** 研究表明只有不到 10%的胶质母细胞瘤患者在确诊后能存活 5 年以上<sup>[54]</sup>。关于胶质瘤发病的分子机制研究从未停止过。在胶质瘤组织或细胞中的 SNHG6 表达水平高于正常的脑组织或细胞,并且随着胶质瘤的恶性程度增加而增加,SNHG6 过表达与胶质瘤患者的预后不良是相关的。因 SNHG6 含有 miR-101-3p 的结合位点,推测 SNHG6 可能通过调节 miR-101-3p 的表达促进胶质瘤发展,为此, MENG 等在保持 miR-101-3p 稳定表达的前提下在胶质瘤细胞中将 SNHG6 敲除,观察到 E-钙黏蛋白表达增加了,波形蛋白表达则降低了,SNHG6 基因敲除诱导的细胞凋亡增加,胶质瘤细胞增殖和迁移显著减少,恶性程度也随之降低,证实了 SNHG6 基因敲除可增加胶质瘤细胞 miR-101-3p 的表达,SNHG6 的过

表达抑制了 miR-101-3p 的表达从而促进胶质瘤的恶化<sup>[55]</sup>。在 SNHG6 基因敲除后,采用 Western blot 方法可检测到 p21 表达明显增加,SNHG6/p21 轴参与胃癌发展的分子机制,而在胶质瘤中,它们可能同样也扮演着重要角色<sup>[56]</sup>。

**3.8 结直肠癌** 结直肠癌(CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在过去的几十年中一直居高不下,相比较发达国家来说,发展中国家 CRC 的发病率更是逐年上升<sup>[57]</sup>。ZHU 等<sup>[58]</sup>发现 SNHG6 在结直肠癌组织和细胞中表达均高于正常细胞,且与预后不良有关。miR-760 是可以和 SNHG6 结合的非编码 RNA,研究发现 miR-760 在 CRC 组织中表达下调,沉默 SNHG6 可以恢复 miR-760 的表达水平及其对肿瘤组织的抑制作用。FOXC1 是叉头框转录因子家族的成员之一,其在各种癌症起调控作用。MiR-760 与 FOXC1 之间存在负相关关系,提示 SNHG6 可能通过抑制 miR-760 上调 FOXC1,但 FOXC1 在 CRC 中的具体作用机制仍不清楚。可见,SNHG6 的致癌作用是由于它能够作为 ceRNA 直接抑制 miR-760,并随后激活并增强了 FOXC1 的表达<sup>[59]</sup>。SNHG6 也可通过向 p21 启动子招募 EZH2 来抑制 p21 转录,如上所述 EZH2 是 p21 的转录抑制子,SNHG6 通过将 EZH2 引入到 CRC 细胞的 p21 启动子中,抑制 p21 的转录,提示 EZH2 在 CRC 的发生发展中也起重要作用<sup>[60]</sup>。而最新的研究表明,SNHG6 可与 miR-26a/b 和 miR-214 相互作用,来调节其共同靶目标 EZH2,其具体机制仍有待进一步研究阐明<sup>[61]</sup>。

**3.9 舌癌** 舌癌长期以来都困扰着医疗工作者,虽然现在外科手术已经成为舌癌主要的治疗方式,但患者的吞咽功能仍然受到了极大的影响,明显地降低了生活质量<sup>[62]</sup>。ZHAO 等<sup>[63]</sup>采用实时定量 PCR 检测舌癌组织和正常舌组织后发现,SNHG6 在舌癌组织中的表达水平显著提高,而这种高水平表达与年龄、性别无关,与组织分化程度、临床分期及淋巴结转移相关。在舌癌细胞中对 SNHG6 进行基因敲除后,可明显抑制肿瘤细胞的增殖分化,并诱导其凋亡。因此,ZHAO 等<sup>[63]</sup>总结性地认为 SNHG6 在舌癌组织中的表达明显增加,而 SNHG6 表达的干扰可抑制舌癌组织细胞的增殖和进展。

**3.10 肾细胞癌** 肾细胞癌是肾脏最常见的恶性肿瘤,它最常见的组织学类型是腺癌和乳头状癌<sup>[64]</sup>。最近研究发现,在肾细胞癌组织中 SNHG6 表达升高,而它的升高与肿瘤进展及淋巴结转移均显著相关,SNHG6 的表达还可以独立地预测 RCC 患者的预后<sup>[65]</sup>。但 SNHG6 在 RCC 中的具体作用机制仍有待进一步探索。

**3.11 前列腺癌** 前列腺癌(PCa)是全世界男性

中常见的恶性肿瘤之一,75~79岁男性的发病率达751人/10万人<sup>[66]</sup>。YAN等<sup>[67]</sup>通过对癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达数据库(GEO)分析发现,相对于正常前列腺组织,SNHG6在PCa样品中的表达上调,SNHG6在PCa组织中的高表达与患者较短的生存时间显著相关。然而SNHG6在PCa中的作用机制仍不明确,有待进一步的研究。

#### 4 展望

较多研究数据支持SNHG6是一种新型癌基因,它充当着ceRNA,与具有抑癌作用的miRNA竞争性结合,增强miRNA下游靶基因的表达,从而达到促进癌细胞增殖、迁移的作用。但对于不同肿瘤,SNHG6促进肿瘤发生发展的分子机制存有异同,值得进一步深入研究,有望成为候选肿瘤治疗新靶点。

#### 参考文献

- [1] BASKAR R, ITAHANA K. Radiation therapy and cancer control in developing countries: Can we save more lives? [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(1): 13-17.
- [2] YAO N, ZHANG N, WANG J, et al. Experiences with cancer survey in China [J]. *Cancer*, 2019, 125(17): 3068-3078.
- [3] GANZ PA. Current US cancer statistics: alarming trends in young adults? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(12): 1241-1242.
- [4] TARIMAN JD. Changes in cancer treatment: Mabs, Mibs, Mids, Nabs, and Nibs [J]. *Nurs Clin North Am*, 2017, 52(1): 65-81.
- [5] ZHANG R, XIA LQ, LU WW, et al. LncRNAs and cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1233-1239.
- [6] PENG WX, KOIRALA P, MO YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661-5667.
- [7] ANASTASIADOU E, JACOB LS, SLACK FJ. Non-coding RNA networks in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1): 5-18.
- [8] CHARLES RICHARD JL, EICHHORN PJA. Platforms for investigating lncRNA functions [J]. *SLAS Technol*, 2018, 23(6): 493-506.
- [9] XING Z, PARK PK, LIN C, et al. LncRNA BCAR4 wires up signaling transduction in breast cancer [J]. *RNA Biol*, 2015, 12(7): 681-689.
- [10] BIRGANI MT, HAJJARI M, SHAHRISA A, et al. Long non-coding RNA SNHG6 as a potential biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(2): 329-337.
- [11] CHEN L, ZHOU Y, LI H. LncRNA, miRNA and lncRNA-miRNA interaction in viral infection [J]. *Virus Res*, 2018, 257: 25-32.
- [12] QU X, ALSAGER S, ZHUO Y, et al. HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 90-97.
- [13] 叶岭, 吴涛. LncRNA HOTAIR在宫颈癌组织及HeLa细胞中的表达及其生物学功能研究[J]. *海南医学*, 2017, 28(14): 2285-2287.
- [14] YANG J, LI C, MUDD A, et al. LncRNA PVT1 predicts prognosis and regulates tumor growth in prostate cancer [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(12): 2301-2306.
- [15] RATTANASINCHAI C, GALLO KA. MLK3 signaling in cancer invasion [J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(5): 51.
- [16] LAN T, MA W, HONG Z, et al. Long non-coding RNA small nuclear RNA host gene 12 (SNHG12) promotes tumorigenesis and metastasis by targeting miR-199a/b-5p in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 11.
- [17] LIANG R, XIAO G, WANG M, et al. SNHG6 functions as a competing endogenous RNA to regulate E2F7 expression by sponging miR-26a-5p in lung adenocarcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1434-1446.
- [18] WU G, JU X, WANG Y, et al. Up-regulation of SNHG6 activates SERPINH1 expression by competitive binding to miR-139-5p to promote hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(16): 1849-1867.
- [19] TAY Y, RINN J, PANDOLFI PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
- [20] LI Z, TZENG CM. Integrated analysis of miRNA and mRNA expression profiles to identify miRNA targets [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1720: 141-148.
- [21] PASQUINELLI AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(4): 271-282.
- [22] WANG Y, HOU J, HE D, et al. The emerging function and mechanism of ceRNAs in cancer [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(4): 211-224.
- [23] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [24] 王乐, 张玥, 石菊芳, 等. 中国女性乳腺癌疾病负担分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(7): 970-976.
- [25] VASTRAD B, VASTRAD C, TENGLI A, et al. Identification of differentially expressed genes regulated by molecular signature in breast cancer-associated fibroblasts by bioinformatics analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(1): 161-183.
- [26] HUANG G, JIANG H, HE Y, et al. LncMAPK6 drives MAPK6 expression and liver TIC self-renewal [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 105.
- [27] LV P, QIU X, GU Y, et al. Long non-coding RNA SNHG6 enhances cell proliferation, migration and invasion by regulating miR-26a-5p/MAPK6 in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 294-301.
- [28] ZIMMER M, FINK T, FISCHER L, et al. Cloning of the VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) genes in human and mouse: structure, sequence, and chromosomal localization [J]. *Genomics*, 1996, 36(2): 227-233.
- [29] HAN G, FAN B, ZHANG Y, et al. Positive regulation of migration and invasion by vasodilator-stimulated phosphoprotein via Rac1 pathway in human breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 929-939.
- [30] LI K, MA YB, TIAN YH, et al. Silencing lncRNA SNHG6 suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through miR-26a/VASP axis [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 152575.
- [31] 郭成茂, 肖景兴, 王东, 等. PET/CT在肺癌诊断中的应用进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(1): 111-114.
- [32] RODRIGUEZ-CANALES J, PARRA-CUENTAS E, WISTUBA II. Diagnosis and molecular classification of lung cancer [J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 170: 25-46.
- [33] ZONG S, LIU X, ZHOU N, et al. E2F7, EREG, miR-451a and miR-106b-5p are associated with the cervical cancer development [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(4): 1089-1098.
- [34] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [35] CHANG L, YUAN Y, LI C, et al. Upregulation of SNHG6 regulates ZEB1 expression by competitively binding miR-101-3p and interacting with UPP1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016,

- 383(2): 183-194.
- [36] KAHLERT UD, MACIACZYK D, DOOSTKAM S, et al. Activation of canonical WNT/beta-catenin signaling enhances in vitro motility of glioblastoma cells by activation of ZEB1 and other activators of epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*, 2012, 325(1): 42-53.
- [37] IMAMACHI N, TANI H, AKIMITSU N. Up-frameshift protein 1 (UPF1): multitasking entertainer in RNA decay [J]. *Drug Discov Ther*, 2012, 6(2): 55-61.
- [38] YANG L, JOSEPH S, SUN T, et al. TAK1 regulates endothelial cell necroptosis and tumor metastasis [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(10): 1987-1997.
- [39] CAO C, ZHANG T, ZHANG D, et al. The long non-coding RNA, SNHG6-003, functions as a competing endogenous RNA to promote the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(8): 1112-1122.
- [40] Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer. (c) NICE (2015) Bladder cancer: diagnosis and management of bladder cancer [J]. *BJU International*, 2017, 120(6): 755-765.
- [41] SCHENKMAN E, LAMM DL. Superficial bladder cancer therapy [J]. *ScientificWorldJournal*, 2004, 4 Suppl 1: 387-399.
- [42] HAEMMIG S, BAUMGARTNER U, GLUCK A, et al. miR-125b controls apoptosis and temozolomide resistance by targeting TNFAIP3 and NKIRAS2 in glioblastomas [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6): e1279.
- [43] WANG C, TAO W, NI S, et al. Upregulation of lncRNA snoRNA host gene 6 regulates NUA family SnF1-like kinase-1 expression by competitively binding microRNA-125b and interacting with Snail1/2 in bladder cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 357-367.
- [44] KAGER L, TAMAMYAN G, BIELACK S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(4): 357-368.
- [45] KARIMIAN A, AHMADI Y, YOUSEFI B. Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 42: 63-71.
- [46] JHA P, DAS H. KLF2 in Regulation of NF-kappaB-Mediated Immune Cell Function and Inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2383.
- [47] RUAN J, ZHENG L, HU N, et al. Long noncoding RNA SNHG6 promotes osteosarcoma cell proliferation through regulating p21 and KLF2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 646: 128-136.
- [48] PONDER KG, BOISE LH. The prodomain of caspase-3 regulates its own removal and caspase activation [J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 56.
- [49] ZHAO W, SUN M, LI S, et al. Transcription factor ATF3 mediates the radioresistance of breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(10): 4664-4675.
- [50] ZHU X, YANG G, XU J, et al. Silencing of SNHG6 induced cell autophagy by targeting miR-26a-5p/ULK1 signaling pathway in human osteosarcoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 82.
- [51] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317714626.
- [52] YAMAGISHI M, UCHIMARU K. Targeting EZH2 in cancer therapy [J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(5): 375-381.
- [53] LI Y, LI D, ZHAO M, et al. Long noncoding RNA SNHG6 regulates p21 expression via activation of the JNK pathway and regulation of EZH2 in gastric cancer cells [J]. *Life Sci*, 2018, 208: 295-304.
- [54] ICHIKAWA T, OTANI Y, KUROSUMI K, et al. Phenotypic transition as a survival strategy of glioma [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(7): 387-395.
- [55] MENG Q, YANG BY, LIU B, et al. Long non-coding RNA SNHG6 promotes glioma tumorigenesis by sponging miR-101-3p [J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(2): 148-155.
- [56] CAI G, ZHU Q, YUAN L, et al. LncRNA SNHG6 acts as a prognostic factor to regulate cell proliferation in glioma through targeting p21 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 452-457.
- [57] DONG SH, HUANG JQ, CHEN JS. Interval colorectal cancer: a challenging field in colorectal cancer [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(13): 1307-1316.
- [58] MYATT SS, LAM EW. The emerging roles of forkhead box (Fox) proteins in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11): 847-859.
- [59] ZHU Y, XING Y, CHI F, et al. Long noncoding RNA SNHG6 promotes the progression of colorectal cancer through sponging miR-760 and activation of FOXC1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5743-5752.
- [60] LI Z, QIU R, QIU X, et al. SNHG6 promotes tumor growth via repression of P21 in colorectal cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 463-478.
- [61] XU M, CHEN X, LIN K, et al. LncRNA SNHG6 regulates EZH2 expression by sponging miR-26a/b and miR-214 in colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 3.
- [62] SON YR, CHOI KH, KIM TG. Dysphagia in tongue cancer patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(2): 210-217.
- [63] 赵焱, 王金玲, 马骥. 敲低核仁小RNA宿主基因6 (SNHG6)抑制舌癌细胞的增殖及上皮间质转化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(9): 806-811.
- [64] DUNNICK NR. Renal cell carcinoma: staging and surveillance [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(6): 1079-1085.
- [65] AN HX, XU B, WANG Q, et al. Up-regulation of long non-coding RNA SNHG6 predicts poor prognosis in renal cell carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(24): 8624-8629.
- [66] GROZESCU T, POPA F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy [J]. *J Med Life*, 2017, 10(1): 5-12.
- [67] YAN Y, CHEN Z, XIAO Y, et al. Long non-coding RNA SNHG6 is upregulated in prostate cancer and predicts poor prognosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(3): 2771-2778.

(收稿日期: 2020-07-01)