

长链非编码 RNA 在抗肿瘤药物耐药中的研究进展

王舒亚,滕雪,孔祥雪,李雪花,董梅

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)是一类长度大于 200nt 的非编码 RNA,因其缺乏开放阅读框,故不具备编码蛋白质的功能。lncRNA 通过操纵肿瘤耐药相关基因、调节相关信号通路等多种机制改变肿瘤细胞对化疗药物的敏感度,调控肿瘤耐药的发生和发展。对肿瘤细胞耐药相关性 lncRNA 作用机制关系进行总结,并探寻耐药相关标志物及开发逆转剂有重大临床意义。全文总结了 lncRNA 与肿瘤细胞耐药性密切相关的研究进展,介绍了 lncRNA 参与肿瘤耐药的机制以及对不同肿瘤耐药性的影响,为提高化疗药物敏感性以及逆转肿瘤细胞的耐药性提供参考依据。

关键词:长链非编码 RNA;耐药性;肿瘤细胞

中图分类号:R730.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)11-0995-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B014

Progress on Long Non-coding RNAs in Cancer Drug Resistance

WANG Shu-Ya, TENG Xue, KONG Xiang-xue, LI Xue-hua, DONG Mei

(Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of non-coding RNA with a length greater than 200nt. Due to lack of an open reading frame, it does not have the function of protein coding. lncRNA changes the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs by manipulating tumor resistance-related genes and regulating related signaling pathways. Thus, it is of clinical significance to study the relationship between the resistance of tumor cells and the action of lncRNA, and to further explore drug resistance-related markers and reversal agents. This article summarizes the latest research progress of the relationship between lncRNA and tumor resistance, and the mechanism involved, as well as the effect of lncRNA on drug resistance in different tumors, to provide information for improving the chemosensitivity and reversing drug resistance of tumor cells.

Subject words: long non-coding RNAs; resistance; tumor cell

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200nt 的非编码 RNA, 因其缺乏开放阅读框, 故不具备编码蛋白质的功能。lncRNA 可在染色体修饰、转录以及转录后水平广泛地对基因表达进行调控, 并且通过灭活肿瘤抑制因子或激活癌基因参与肿瘤的发生^[1-3]。lncRNA 表达

异常可通过靶向调控药物外排泵分子、凋亡调节蛋白等不同途径介导肿瘤耐药性, 对异常表达的 lncRNA 进行干预可改变肿瘤的耐药行为, 提示 lncRNA 在介导和调控肿瘤耐药的过程中起重要作用。因此, 寻找与耐药性相关 lncRNA 及其调控耐药的分子机制将有助于提高临床有效率, 并为探索肿瘤耐药理论开辟新的研究领域。lncRNA 参与肿瘤耐药性的机制较为复杂, 可以通过改变肿瘤细胞内药物浓度、细胞周期改变、细胞凋亡异常、上皮细胞-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等方式诱导肿瘤细胞耐药。

基金项目:黑龙江省卫生计生委科研项目(2017-120);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院海燕科研基金 重点项目(JJZD2019-03);

2019 年度黑龙江省属高等学校基本科研业务费科研项目

通信作者:董梅,药理学部主任,主任药师,硕士生导师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150086);E-mail:13804567370@163.com

收稿日期:2019-04-16;**修回日期:**2019-05-29

1 lncRNA 参与肿瘤耐药的机制

1.1 细胞内药物浓度改变相关的 lncRNA 与肿瘤耐药性

肿瘤药物耐药性最突出的特征是肿瘤细胞内药物蓄积减少,外排增多,使得细胞内的药物浓度不足以产生细胞毒作用。Chang 等^[4]通过 RT-qPCR 检测乳腺癌耐药细胞中 lnc00518, miR-199a 和 MRP1 mRNA 表达水平,结果显示 MRP1 与 lnc00518 mRNA 表达水平在乳腺癌细胞中呈正相关, lnc00518 通过调控 MiR-199a/MRP1 信号通路从而导致多药耐药的发生。Wu 等^[5]研究发现 lncRNA BLACAT1 可以作为海绵分子吸附在 miR-361 表面,通过调控耐药相关蛋白 ABCB1 表达促进奥沙利铂对胃癌的耐药性。也有文献报道^[6] lncRNA FTH1P3 通过激活 miR-206/ABCB1 信号通路导致乳腺癌中紫杉醇耐药。此外, An 等^[7]发现 lncRNA FOXD2-AS1 在膀胱癌细胞高表达, FOXD2-AS1 通过竞争性结合 miR-143, 形成内源性竞争性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 上调耐药相关蛋白 ABCC3 表达, 从而介导多药耐药。

1.2 细胞周期相关 lncRNA 与肿瘤耐药性

恶性肿瘤发生发展通常表现为细胞周期异常、细胞周期调控机制紊乱以及肿瘤细胞的无限增殖。Xu 等^[8]研究发现,在结直肠癌细胞中, lncRNA MALAT1 上调导致停滞于 G1 期细胞数量减少, MALAT1 通过竞争性结合 miR-145, 调控 miR-145/SOX9 通路从而促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移。另有研究发现 lncRNA licDUSP 表达上调, 增加了结直肠癌细胞的 DNA 损伤反应以及扰乱细胞周期进程, 增强细胞凋亡抗性^[9]。Liu 等^[10]研究发现, 与肺癌细胞 A549 相比, 耐顺铂肺癌细胞 A549/DDP 中 lncRNA AK001796 表达增加, 敲低 AK001796 明显上调细胞周期蛋白 cyclin C(CCNC) 表达, 并且抑制细胞周期依赖性激酶 1(CDK1) 表达, 增加了肺癌细胞对顺铂的抗性。Li 等^[11]研究表明 lncRNA UCA1 可与 miR-18a 竞争性结合形成 ceRNA, 上调 miR-18a 表达水平, 增加乳腺癌细胞对他莫昔芬敏感性, 抑制 miR-18a 表达水平, 可使乳腺癌细胞停滞于 G0/G1 期的细胞数量减少, 凋亡减少, 产生耐药。

1.3 细胞凋亡相关 lncRNA 与肿瘤耐药性

肿瘤细胞诱导的 DNA 损伤能激活多种细胞凋

亡信号转导途径, 如果转导途径被异常激活或被抑制时, 细胞就会表现出对化疗药物的抵抗和凋亡抑制。研究发现^[12], 与亲代食管鳞癌细胞相比, 耐吉非替尼食管鳞癌细胞中 lncRNA PART1 表达上调, 敲除 lncRNA PART1 显著性促进吉非替尼诱导的晚期食管鳞癌细胞凋亡, PART1 作为 ceRNA 能够竞争性与 miR-129 结合, 进而上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 导致吉非替尼耐药。Chen 等^[13]研究还发现, lncRNA HIF1A-AS2 通过促进高迁移率族 A1(HMGA1) 表达进而抑制肿瘤抑制蛋白 p53 转录活性, 细胞凋亡能力降低, 导致膀胱癌中顺铂耐药。Fan 等^[14]研究表明, 在结直肠癌细胞中上调 lncRNA PVT1 表达增加了丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR 和凋亡调节因子 Bcl2 的表达水平, 抑制凋亡, 导致多药耐药的发生。敲除 PVT1, 抑制 Bcl2 表达, 肿瘤细胞凋亡百分比增加, 细胞活力减低, 同时逆转其多药耐药。

1.4 EMT 相关 lncRNA 与肿瘤耐药性

上皮细胞-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮表型的细胞转化成为间充质细胞, 具备运动性以挣脱细胞间黏附, 侵袭到其他部位的过程。已有研究证实获得 EMT 表型的肿瘤细胞对化疗药物具有抵抗性, 导致凋亡抵抗能力增强, lncRNA 参与调控 EMT 相关信号通路中关键基因表达并参与肿瘤耐药性的形成。Gao 等^[15]研究发现 lnc-DYNC2H1-4 在胰腺癌细胞中充当海绵吸附于 miR-145, 促进 EMT 形成和肿瘤干细胞亚群 (CSC) 异质性这一过程导致吉西他滨耐药。也有研究显示敲减 lncRNA H19 提高了乳腺癌细胞中他莫昔芬敏感性, 沉默 H19 抑制了他莫昔芬耐药乳腺癌细胞 Wnt 通路和 EMT^[16]。Ma 等^[17]研究发现敲减 lncRNA MEG3 可增加胰腺癌细胞增殖, 促进细胞迁移和侵袭, 诱导上皮-间充质转化, 增强球囊形成能力和肿瘤干细胞亚群 (CSC) 异质性, 并降低了吉西他滨的化学敏感性。

2 lncRNA 对不同肿瘤耐药性的影响

近年来 lncRNA 一直是肿瘤领域的研究热点, 越来越多研究也更加关注不同癌种中 lncRNA 的变化情况, 希望能为逆转抗肿瘤药物耐药提供可靠的证据。研究表明 lncRNA 的几种表达模式, 如 HO-

TAIR、SPRY4-IT1、BANCR 和 PVT1, 在人类肺癌和胃癌中表达异常。与肿瘤细胞耐药相关的 lncRNA 及其调控靶点/通路如 Table 1 所示。

2.1 lncRNA 在乳腺癌耐药中的作用

雌激素受体(ER)阳性乳腺癌的发展主要依赖对雌激素的生长刺激, 抗激素疗法是 ER 阳性乳腺癌主要临床治疗方法。Gao 等^[16]研究发现, lncRNA H19 表达水平在亲代乳腺癌细胞系和他莫昔芬耐药细胞系中均可调控细胞增殖, 敲减 H19 促进他莫昔芬耐药细胞的细胞凋亡, 抑制细胞增殖从而逆转耐药。Xue 等^[18]发现, 与原发癌组织相比, 他莫昔芬耐药乳腺癌组织中 lncRNA HOTAIR 表达显著性上调, 沉默 HOTAIR 抑制了他莫昔芬耐药细胞的增殖。另外, 也有研究发现^[19]沉默 lncRNA-ROR 明显上调 miR-205 表达, 从而增强了乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性。此外, Chang 等^[4]研究表明, lnc 00518 通过调控乳腺癌中 MiR-199a/MRP1 信号通路而导致多药耐药的发生。Li 等^[20]研究报道 lncRNA GAS5 在耐曲妥珠单抗乳腺癌细胞中表达降低, GAS5 作为 miR-21 的 ceRNA 通过调控 mTOR/PTEN 通路促进曲妥珠单抗耐药的发生。这些发现对于 lncRNA 参与乳腺癌耐药性提供了新的见解, 识别更多 lncRNA 为治疗化疗耐药的乳腺癌患者提供潜在靶点至关重

要。

2.2 lncRNA 在胃癌耐药中的作用

不同 lncRNA 在胃癌中的表达是失衡的, lncRNA 异常表达与肿瘤发生、转移和耐药性有着密切的关系。Zhou 等^[21]报道, lncRNA-D63785 作为 miR-422a 的 ceRNA, 通过阻断 miR-422a 对心肌细胞增强因子-2D 的依赖性抑制促进阿霉素耐药。Lan 等^[22]研究表明沉默 lncRNA ANRII 抑制 MDR1 和 MRP1 表达从而降低胃癌细胞多药耐药的发生。Zhang 等^[23]在胃癌细胞体外实验中研究发现 lncRNA GHET1 过表达下调促凋亡蛋白 Bax 表达, 并且上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、MDR1、MRP1 表达, 从而促进胃癌细胞的增殖, 导致顺铂化疗耐药性。Wu 等^[5]证实 lncRNA BLACAT1 作为 miR-361 的 ceRNA 上调耐药相关蛋白 ABCB1 的表达, 从而促进胃癌奥沙利铂耐药的发生。同样, 沉默 lncRNA D63785 抑制胃癌细胞系的增殖、迁移和侵袭, 增强了胃癌细胞对阿霉素诱导的细胞凋亡的敏感性。Hu 等^[24]发现与亲代细胞相比, 具有化学抗性的胃癌细胞 lncRNA MALAT1 表达水平高, MALAT1 作为 miR-23b-3p 的 ceRNA, 减弱了 miR-23b-3p 对自噬相关因子 ATG12 的抑制作用, 导致胃癌细胞发生化学诱导的自噬和耐药。下调 MALAT1 的表达促进胃癌耐药细胞系凋亡, 逆转多

Table 1 Cancer drug resistance related lncRNAs

lncRNAs	Targets /Pathway	Drugs	Cancers	Refs
BLACAT1	miR-361/ABCB1	Oxaliplatin	Gastric cancer	5
FTH1P3	miR-206/ABCB1	Paclitaxel	Breast cancer	6
AK001796	CCNC, CDK1	Cisplatin	NSCLC	10
UCA1	miR-18a	Tamoxifen	Breast cancer	11
PART1	miR-129/Bcl-2	Gefitinib	Esophageal cancer	12
HIF1A-AS2	HMGAI/p53	Cisplatin	Bladder cancer	13
DYNC2H1-4	miR-145	Gemcitabine	Pancreatic cancer	15
ROR	miR-205	Tamoxifen	Breast cancer	19
GAS5	miR-21/mTOR/PTEN	Trastuzumab	Breast cancer	20
D63785	miR-422a	Adriamycin	Gastric cancer	21
GHET1	Bcl-2, MDR1, MRP1	Cisplatin	Gastric cancer	23
NNT-AS1	MAPK/Slug	Cisplatin	NSCLC	26
MALAT1	MRP1, MDR1	Cisplatin	Lung cancer	27
SNHG5	miR-377/CASP1	Gefitinib	Lung cancer	29
Linc00635-001	Akt	Gefitinib	Lung cancer	30
GAS5	GAS5/Bcl-2	Doxorubicin	Bladder cancer	31
MEG3	MMP2, MMP9	Cisplatin	Bladder cancer	32
RMRP	JAK2/STAT3	Temozolomide	Glioma cells	33
HOTAIR	NF-KB	Cisplatin	Ovarian cancer	34
KRAL	miR-141/Keap1	5-Fluorouracil	Hepatocellular carcinoma	35

药耐药。因此, lncRNA MALAT1 可能在胃癌中成为治疗新靶点。

2.3 lncRNA 在肺癌耐药中的作用

基于铂类药物化疗一直是肺腺癌治疗的主要方案。Liu 等^[10]研究发现, lncRNA AK001796 在 A549/DDP 中高表达, 敲低 AK001796 明显促进细胞凋亡相关因子细胞周期蛋白 cyclin C (CCNC) 表达, 促进细胞凋亡。另有研究表明, lncRNA TP53TG1 通过调控 miR-18a/PTEN 信号增强非小细胞肺癌细胞顺铂敏感性^[25]。此外, Cai 等^[26]发现 lncRNA NNT-AS1 通过介导 MAPK/Slug 信号通路使顺铂在非小细胞肺癌中产生耐药。研究发现 lncRNA-MALAT1 通过激活 STAT3 通路进而上调 MRP1 和 MDR1 表达, 促进肺癌顺铂耐药^[27]。Wu 等^[28]在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 耐药的肺腺癌细胞系中发现有 1476 条 lncRNA 表达异常, 实时定量 PCR 检测了 7 种 lncRNA 表达水平。功能分析表明, 一些 lncRNA 可能通过顺式或反式调节蛋白编码基因参与 EGFR-TKI 耐药相关的生物通路, 进一步说明 lncRNAs 可以作为逆转 EGFR-TKI 抗性的生物标志物。Wang 等^[29]报道在吉非替尼耐药的肺腺癌细胞株中, lncRNA SNHG5 表达显著性下调, 上调 SNHG5 表达水平则通过调控 miR-377/CASP1 信号通路提高吉非替尼化疗敏感性。此外, Wu 等^[30]证实沉默 lnc00635-001 表达可抑制 Akt 活性提高肺癌细胞 HCC827-8-1 对吉非替尼敏感性。

2.4 lncRNA 在膀胱癌耐药中的作用

吉西他滨联合顺铂被批准用于转移性尿路上皮癌。但大多数患者最终因治疗敏感性差而导致疾病复发。An 等^[7]发现膀胱癌细胞系 T24 中 lncRNA FOXD2-AS1 过表达导致吉西他滨耐药, FOXD2-AS1 通过竞争性结合 miR-143, 调控 miR-143/ABCC3 通路从而介导多药耐药。Zhang 等^[31]发现 lncRNA GAS5 作为一种肿瘤抑制基因, 抑制膀胱癌细胞的恶性增殖和化疗耐药, lncRNA GAS5 表达上调可能增强多柔比星的化疗敏感性, lncRNA GAS5 通过调控抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达进而促进细胞凋亡, GAS5/Bcl-2 可能作为逆转膀胱癌患者化疗耐药的潜在靶点。此外, Chen 等^[13]研究表明上调 lncRNA HIF1A-AS2 促进了 HIF1 α 和 HMGA1 表达, 抑制 p53 家族蛋白依

赖性凋亡通路, 从而促进膀胱癌顺铂耐药发展。Feng 等^[32]发现通过下调基质金属蛋白酶(MMP)2 和 MMP9 表达促进 lncRNA MEG3 过表达, 从而抑制膀胱癌细胞的迁移和侵袭, 增强了顺铂的化疗敏感性。

2.5 lncRNA 在其他肿瘤耐药中的作用

Gao 等^[15]研究发现 lncRNA DYNC2H1-4 作为 miR-145 的 ceRNA 上调其靶基因 MMP3、Oct4、Lin28、Nanog、Sox2、ZEB1 表达, 从而促进胰腺癌细胞对吉西他滨耐药; 也有研究发现^[9]下调 lncRNA lincDUSP 表达水平使细胞增殖降低, 促进结肠癌细胞凋亡。研究报道 lncRNA-RMRP 通过调控 JAK2/STAT3 信号通路增强胶质瘤细胞对替莫唑胺敏感性^[33]。Ozes 等^[34]验证了 lncRNA HOTAIR 高表达增加了卵巢癌患者对铂类药物耐药, HOTAIR 表达异常可以持续修复铂类药物造成的 DNA 损伤, 并激活 NF- κ B 信号传导。此外, 在 5-Fu 治疗的肝癌细胞中, 研究显示 lncRNA KRAL 被发现是一种新的 Kelch 样环氧氯丙胺相关蛋白 1(Keap1) 关键调控因子, 可介导肝癌细胞对 5-Fu 的耐药性^[35]。KRAL/miR-141/Keap1 轴有望成为肝癌细胞中克服 5-Fu 耐药性的潜在治疗靶点。Qu 等^[36]发现外泌体通过 lncARSR 吸附 miR-34/miR449 表面形成 ceRNA, 促进受体酪氨酸激酶 AXL 和癌基因 c-MET 的表达, 从而在肾癌中诱导舒尼替尼耐药, 认为 lncARSR 或 AXL/c-MET 抑制剂可能作为肾癌治疗中具有可治愈的潜力靶点。

3 展 望

多种 lncRNA 在化疗敏感性和耐药性细胞中表达不同, 其中大多数与化学抗性正相关, 通过调节基因表达可直接或间接影响化疗疗效。但迄今为止, 人们对于肿瘤细胞内 lncRNA 调控机制的认识仍存在许多局限性, 如 lncRNA 数量比例、作用机制、结合位点等。因此, 需要更多的研究来鉴定与癌细胞耐药性相关 lncRNA, 并阐明其功能和分子机制, 使 lncRNA 在研究肿瘤细胞耐药的生物学中发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Xie X, Tang B, Xiao YF, et al. Long non-coding RNAs in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):5226-5239.

- [2] Zhou M, Sun Y, Sun Y, et al. Comprehensive analysis of lncRNA expression profiles reveals a novel lncRNA signature to discriminate nonequivalent outcomes in patients with ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):32433–32448.
- [3] Shi X, Ma C, Zhu Q, et al. Upregulation of long intergenic noncoding RNA 00673 promotes tumor proliferation via LSD1 interaction and repression of NCALD in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18):25558–25575.
- [4] Liang C, Zhuang H, Zhen YZ, et al. Linc00518 contributes to multidrug resistance through regulating the MiR-199a/MRP1 axis in breast cancer[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 48(1):16–28.
- [5] Wu X, Zheng Y, Han B, et al. Long noncoding RNA BLACAT1 modulates ABCB1 to promote oxaliplatin resistance of gastric cancer via sponging miR-361[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 99:832–838.
- [6] Wang RM, Zhang TT, Zhen Y, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 activates paclitaxel resistance in breast cancer through miR-206/ABCB1[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(9):4068–4075.
- [7] An Q, Zhou L, Xu N. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 accelerates the gemcitabine-resistance of bladder cancer by sponging miR-143 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 103:415–420.
- [8] Xu Y, Zhang X, Hu X, et al. The effects of lncRNA MALAT1 on proliferation, invasion and migration in colorectal cancer through regulating SOX9 [J]. *Molecular Medicine*, 2018, 24 (1):52.
- [9] Forrest ME, Saiakhova A, Beard L, et al. Colon cancer-up-regulated long non-coding RNA lincDUSP regulates cell cycle genes and potentiates resistance to apoptosis [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):7324.
- [10] Liu B, Pan CF, Ma T, et al. Long non coding RNA AK001796 contributes to cisplatin resistance of non small cell lung cancer[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16 (4):4107–4112.
- [11] Li X, Wu Y, Liu A, et al. Long non-coding RNA UCA1 enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells through a miR-18a-HIF1 α feedback regulatory loop [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(11):14733–14743.
- [12] Kang M, Ren MP, Yan Li Y, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1):171.
- [13] Chen XL, Liu MH, Meng FP, et al. The long noncoding RNA HIF1A-AS2 facilitates cisplatin resistance in bladder cancer[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 120 (1):243–252.
- [14] Fan H, Zhu JH, Yao XQ. Knockdown of long non coding RNA PVT1 reverses multidrug resistance in colorectal cancer cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(6):8309–8315.
- [15] Gao YR, Zhang ZC, Li K, et al. Linc-DYNC2H1-4 promotes EMT and CSC phenotypes by acting as a sponge of miR-145 in pancreatic cancer cells[J]. *Cell Death and Disease*, 2017, 8(7):e2924.
- [16] Gao HY, Hao GJ, SY, et al. Long noncoding RNA H19 mediated the chemosensitivity of breast cancer cells via Wnt pathway and EMT process[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2018, 11(9):8001–8012.
- [17] Ma L, Wang F, Du C, et al. Long non-coding RNA MEG3 functions as a tumour suppressor and has prognostic predictive value in human pancreatic cancer [J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(3):1132–1140.
- [18] Xue X, Yang YA, Zhang A, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(21):2746–2755.
- [19] Zhang HY, Liang F, Zhang JW, et al. Effects of long non-coding RNA-ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205[J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2017, 79(2):327–337.
- [20] Li W, Zhai L, Wang H, et al. Downregulation of lncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):27778–27786.
- [21] Zhou ZX, Lin ZJ, He YQ, et al. The long noncoding RNA D63785 regulates chemotherapy sensitivity in human gastric cancer by targeting miR-422a [J]. *Molecular Therapy: Nucleic Acids*, 2018, 12:405–419.
- [22] Lan WG, Xu DH, Xu C, et al. Silencing of long non-coding RNA ANRIL inhibits the development of multidrug resistance in gastric cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2016, 36(1):263–270.
- [23] Zhang XW, Bo P, Liu L, et al. Overexpression of long non-coding RNA GHET1 promotes the development of multidrug resistance in gastric cancer cells[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017, 92:580–585.
- [24] Hu YR, Yu YC, You SW, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1):174–185.
- [25] Xiao HJ, Liu YH, Liang P, et al. TP53TG1 enhances cis-

- platin sensitivity of non-small cell lung cancer cells through regulating miR-18a/PTEN axis [J]. Cell & Bio-science, 2018, 8(1):23.
- [26] Cai Y, Dong ZY, Wang JY. LncRNA NNT-AS1 is a major mediator of cisplatin chemoresistance in non-small cell lung cancer through MAPK/Slug pathway[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(15):4879-4887.
- [27] Fang ZX, Chen WY, Yuan ZG, et al. LncRNA-MALAT1 contributes to the cisplatin-resistance of lung cancer by upregulating MRP1 and MDR1 via STAT3 activation[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 101:536-542.
- [28] Wu Y, Yu DD, Hu Y, et al. Genome-wide profiling of long non-coding RNA expression patterns in the EGFR-TKI resistance of lung adenocarcinoma by microarray [J]. Oncology Reports, 2016, 35(6):3371-3386.
- [29] Wang Z, Pan L, Yu H, et al. The long non-coding RNA SNHG5 regulates gefitinib resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting miR-377/CASP1 axis [J]. Bio-science Reports, 2018, 38(4):pii:BSR20180400.
- [30] Wu Y, Yu DD, Hu Y, et al. The long non-coding RNA, LINC00635-001, sensitizes EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro by inhibiting Akt activation. biochem biophys res commun [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, Jan 11. pii:S0006-291X(16)30057-2.
- [31] Zhang H, Guo Y, Song Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2017, 79(1):49-55.
- [32] Feng SQ, Zhang XY, Fan HT, et al. Up-regulation of lncRNA MEG3 inhibits cell migration and invasion and enhances cisplatin chemosensitivity of bladder cancer cells[J]. Neoplasma, 2018, 65(6):925-932.
- [33] Ma F, Li LX, Li L, et al. Mechanisms of long noncoding RNA RMRP enhanced glioma cell chemosensitivity to temozolomide through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(19):2320-2323. [马飞, 李令兴, 李琳, 等. 长链非编码 RNA RMRP 通过 JAK2 /STAT3 信号通路增强胶质瘤细胞对替莫唑胺敏感性的机制研究[J]. 中国临床药理学志, 2018, 34(19):2320-2323.]
- [34] Ozes AR, Miller DF, Ozes ON, et al. NF- κ B-HOTAIR axis links DNA damage response, chemoresistance and cellular senescence in ovarian cancer[J]. Oncogene, 2016, 35(41):5350-5361.
- [35] Wu L, Pan C, Wei X, et al. lncRNA KRAL reverses 5-fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma cells by acting as a ceRNA against miR-141[J]. Cell Communication & Signaling Ccs, 2018, 16(1):47.
- [36] Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. Cancer Cell, 2016, 29(5):653-668.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。