

Research Progress of Exosome Non-coding RNA in Cancer

Jiajia Jin, Shengrong Wu, Xiaoyan Lu, Zixiao Huang, Mei'e Jia, Xiangyi He

School of Dentistry, Lanzhou University, Lanzhou, P. R. China

Email address:

jinjj16@lzu.edu.cn (Jiajia Jin), wushr16@lzu.edu.cn (Shengrong Wu), luxy16@lzu.edu.cn (Xiaoyan Lu),
huangzx17@lzu.edu.cn (Zixiao Huang), jiame12@lzu.edu.cn (Mei'e Jia), hexy@lzu.edu.cn (Xiangyi He)

To cite this article:

Jiajia Jin, Shengrong Wu, Xiaoyan Lu, Zixiao Huang, Mei'e Jia, Xiangyi He. Research Progress of Exosome Non-coding RNA in Cancer. *Science Discovery*. Vol. 7, No. 1, 2019, pp. 13-17. doi: 10.11648/j.sd.20190701.13

Received: January 26, 2019; Accepted: February 25, 2019; Published: March 8, 2019

Abstract: Exosomes, secreted by both normal cells and tumor cells, are small membrane vesicle bodies that presented in saliva, blood, urine and other body fluids. The proteins, lipids, non-coding RNA and other components in exosomes functioned profoundly in cell communication and signal transduction, and tumor-derived exosomes can activate various signaling pathways and influence tumor microenvironment to participate in the tumor proliferation and migration. Non-coding RNAs play a crucial role in regulating gene expression, such as cell physiology, tumor development and tumor immunity. At present, researchs focused on exosome non-coding RNA, especially miRNA and lncRNA. In this review, we will review the tumor-derived exosome miRNA and lncRNA in tumorigenesis and development.

Keywords: Exosome, Cancer, Non-coding RNA

外泌体非编码RNA在肿瘤中的研究进展

金佳佳, 吴生荣, 陆笑颜, 黄梓校, 贾美娥, 何祥一

兰州大学口腔医学院, 兰州, 中国

邮箱

jinjj16@lzu.edu.cn (金佳佳), wushr16@lzu.edu.cn (吴生荣), luxy16@lzu.edu.cn (陆笑颜), huangzx17@lzu.edu.cn (黄梓校),
jiame12@lzu.edu.cn (贾美娥), hexy@lzu.edu.cn (何祥一)

摘要: 外泌体(Exosomes)是正常细胞和肿瘤细胞均可分泌的一种囊泡小体, 存在于唾液、血液、尿液等体液内, 其内含有蛋白质、脂类、非编码RNA等多种成分, 在细胞通讯和信号传导等方面发挥重要作用。肿瘤细胞来源的外泌体通过激活多种信号通路, 影响肿瘤细胞微环境, 参与肿瘤细胞的增殖和迁移。非编码RNA在调控基因表达方面有着重要的作用, 例如细胞生理、肿瘤发展、肿瘤免疫等。目前外泌体非编码RNA成为研究热点, 尤其是miRNA和lncRNA。本文就肿瘤细胞来源外泌体miRNA和lncRNA在肿瘤发生发展中的作用进行综述。

关键词: 外泌体, 肿瘤, 非编码RNA

1. 引言

恶性肿瘤是由肿瘤细胞、间质细胞和微血管等共同构成的复杂结构, 肿瘤细胞可以通过与自身微环境中的成分相互刺激, 进而促进肿瘤细胞的增殖和迁移[1]。在此过程

中, 肿瘤细胞会释放一些破坏肿瘤微环境的生物分子, 这些生物分子包括可溶性细胞因子和多种细胞外囊泡, 外泌体就是其中一类。

外泌体是一种纳米级的微泡体, 可以携带各种因子, 稳定的存在生物液体内。研究发现, 多种组织均可释放外泌体, 而不同组织来源的外泌体在化学组成和生物学功能

上均存在差异,而这种差异受到细胞外基质和微环境的相互调控。研究发现,基因组中,大约有50%的DNA可以转录成RNA,其中只有2%的RNA具有蛋白质翻译功能,剩下的96%不能翻译成蛋白质,虽然它们都可以从基因组转录,但因为缺乏编码蛋白质的能力,故后者被称为非编码RNA(ncRNA),在外泌体的内容物质,ncRNA是其中的一种,通过下一代测序技术,已经鉴定出大量的ncRNA[2]。

近年来研究发现,ncRNA是真核生物转录组的重要组成部分,调控生物通路的发生,其可以在转录水平以及转录后等多个水平上调控基因的表达,影响肿瘤细胞的转移、侵袭及免疫发生等多个生物过程。首先,肿瘤细胞内成分的生化变动,是由肿瘤部位ncRNA失调所导致,而ncRNA失调又反映了肿瘤相关ncRNA表达的特异性修饰作用[3];其次,在研究癌症的发生机制时,发现肿瘤细胞和肿瘤微环境的相互作用,是由多种细胞因子、生长因子、蛋白质以及ncRNA等介导;最后,作为一种新兴且传递各种生物因子的载体,其不仅可以保护ncRNA免受酶的降解,还可以运载ncRNA产生靶向生物效应,外泌体已成为研究肿瘤发生机制的重要方向[4]。因此,对肿瘤细胞来源外泌体ncRNA进行研究,在肿瘤诊断和治疗等方面都有着重要的意义。

2. 外泌体的生物学特征

2.1. 外泌体的生物发生

外泌体首次发现于成熟的哺乳动物网织红细胞中,由细胞内多泡体与细胞质膜融合后,将其内包含的小泡分泌到细胞外基质中,形成直径介于30-150nm之间、密度为1.13-1.21 g/mL、电子显微镜下可见扁型或球形的脂质双分子层囊泡[5]。起初,由于研究方法的缺乏,外泌体一度被认为是宿主细胞为保持细胞成分平衡而分泌胞内废物所产生的一种“垃圾”,不具备任何生物学功能[6]。然而随着研究的不断深入,证实肥大细胞、树突状细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、间充质干细胞及肿瘤细胞等均可以产生并释放外泌体,同时在血液、尿液、唾液、精液、腹水、羊水及乳汁等体液中都可以检测到外泌体的存在[7]。

2.2. 外泌体的组成

在外泌体形成的过程中,当多泡体与质膜融合时,包裹亲本细胞胞质内的蛋白质、脂质、核酸等多种生物分子,释放至体液内。

在外泌体的内容物中,蛋白质作为主要的一种成分,大致可分为两种:非特异性蛋白质和特异性蛋白质。非特异性蛋白质多数来源于亲代细胞中保守区域的细胞质和膜蛋白,这些蛋白质主要维持外泌体的结构和功能,大多位于外泌体的内腔及表面,包括细胞骨架蛋白,与新陈代谢相关的酶,核糖体蛋白,四分子交联体超家族,参与多泡体形成过程的胞内体相关蛋白Alix和TSG101,细胞质热休克蛋白Hsc70和Hsp90;特异性蛋白质则是与分泌外泌体的亲本细胞来源有关,例如T淋巴细胞来源的外泌体表面带有颗粒酶及穿孔蛋白;抗原呈递细胞源性的外泌体富含主要组织相容性复合体MHC,肿瘤细胞源性的外泌体表

面富含肿瘤抗原,如黑色素瘤抑制因子2、酪氨酸酶相关蛋白2等,此外,经质谱研究发现:外泌体携带了4400余种特异性蛋白质[8]。这些特异性蛋白质可能与细胞信号转导功能有关,在免疫、凝血、肿瘤等生理病理过程中发挥重要作用。

除了蛋白质以外,外泌体中还含有大量能发挥生物学功能的RNA[9]。根据RNA编码蛋白质的能力可将其分为两类:具有蛋白质编码功能的mRNA和不具备蛋白质编码水平的ncRNA。数量巨大、种类繁多的ncRNA占细胞总RNA的绝大部分,这些ncRNA参与了细胞的分化、代谢和信号分子传导等几乎所有生理或病理过程的调控。由此可见,对ncRNA功能的研究,在疾病诊断治疗方面具有重大的研究前景[10]。根据分子链长度,调节ncRNA又可以分为短链非编码RNA(sncRNA)和长链非编码RNA(lncRNA),其中lncRNA转录本长度大于200nt,所占的比例较高[11]。sncRNA转录本长度小于200nt,miRNA便是其一。目前,已有大量证据表明,ncRNA可通过与其靶基因相互作用,实现对生物进程的调控。

脂质是外泌体膜的重要组成部分。众所周知,与亲本细胞相比,特定的脂质在外泌体中富集。有研究证实,中性鞘磷脂酶的表达,会减少细胞释放外泌体的量。因此,可以推断出脂质和脂质代谢酶参与外泌体的形成和释放过程,进而影响机体生物代谢过程。

外泌体作为一种囊泡体,当其被分泌到各类体液和微环境时,由于随带了大量的细胞特异性生物信号分子,这些物质经过亲本细胞的分选和特殊包装而进入外泌体;同时,有外泌体膜保护,其内各种生物信号分子免受体液中各种酶的降解,从而稳定存在,作用于邻近或者远距离之外的靶细胞,广泛参与各类细胞的病理生理过程,产生长距离物质运输、信息交流和免疫调节等作用。

3. 外泌体ncRNA在肿瘤微环境中的作用

肿瘤细胞来源的外泌体(tumor exosome, TEX)是指来源于肿瘤细胞向外分泌至肿瘤微环境中的外泌体,含有大量可促进其生长、侵袭和转移的蛋白质和ncRNA,并可将这些生物信号分子靶向性的传递给内皮细胞、炎症细胞以及免疫细胞,对这些靶细胞进行“驯化”,使之产生有利于肿瘤增殖、侵袭和迁移的各种因子,从而促进肿瘤“前转移微环境”形成[12]。在肿瘤外泌体组成物的研究领域中,大多数集中在ncRNA,包括miRNA和lncRNA。越来越多的研究成果表明,外泌体ncRNA在肿瘤发生发展过程中扮演着重要的角色,可见,对ncRNA功能的研究在肿瘤诊断和治疗方面具有重大意义。

3.1. 外泌体miRNA在肿瘤发生发展中的作用

miRNA是一类约含22个核苷酸的内源性非编码小单链RNA,通过与靶mRNA的3'端未翻译区域(UTR)或开放阅读框(ORF)区域结合而转录后使基因沉默[13]。其在生物的不同组织及不同发育阶段中的表达水平有着显著差异,提示miRNA有可能作为参与调控基因表达的分子,因而具有重要意义[14]。外泌体中富含miRNA,成熟miRNA占外

泌体所有RNA的40%以上,由亲本细胞分泌,外泌体源性miRNA通过介导细胞通讯来调节基因的表达[15]。研究发现,miRNA通过对肿瘤血管生成、肿瘤免疫和肿瘤转移前微环境等方面作用,调控影响着肿瘤的生物过程,因此miRNA被认为是肿瘤侵袭、增殖和集落形成的必要调控因子。

Valadi[16]等首次发现miRNA可以通过外泌体在细胞之间进行运输,随后越来越多的研究也证实了这一点。亲本细胞释放的外泌体miRNA可以通过体液循环,到达邻近或者远处的靶细胞,传递必要的信号分子,调节靶细胞[17]。有研究学者证实miR-214是一种控制内皮细胞功能和血管生成的miRNA,在内皮细胞间外泌体介导的信号通路中起主导作用。正常内皮细胞来源的外泌体,可以刺激受体细胞的迁移和血管生成,而异常的内皮细胞(miR-214表达缺失)来源的外泌体,却无法完成这些生物过程[18]。Pang[19]等研究发现miR-155在肿瘤相关成纤维细胞源的外泌体中高表达,并且当正常成纤维细胞和肿瘤相关成纤维细胞源的外泌体共培养后,可以转化为肿瘤相关成纤维细胞;同时还发现,TP53INP1作为成纤维细胞中miR-155的靶点,下调TP53INP1蛋白水平可促进成纤维细胞活化,因此,基于这一研究,我们可以推断,外泌体miR-155可以作为胰腺癌治疗方法中一种新的靶点。Li[20]等人通过对常氧和低氧条件OSCC来源的外泌体miRNA测序,发现miR-21是缺氧条件来源外泌体中上调表达最显著的miRNA之一;另外,当miR-21在低氧OSCC细胞中的表达减少时,导致其分泌的外泌体中miR-21表达也降低,并明显降低了细胞迁移和侵袭的能力;而低氧是实体瘤常见特征之一,与侵袭性和患者预后差有关,因此为外泌体与环境条件相互关系在癌症治疗中的奠定基础。Hsu[21]等人也发现肺癌细胞在低氧条件下产生比常氧条件下更多的外泌体,并且miR-23a的表达在肺癌外泌体中显著上调,促进血管生成和增加血管通透性,这有利于肿瘤细胞的生长和转移,揭示肿瘤来源外泌体miRNA在低氧条件下的临床相关性和预后价值。Fabbri[22]等研究发现外泌体内的miRNA可以从细胞转移到目标靶细胞,并且通过与其目标mRNA的结合来调节接受细胞中基因表达的变化;另外肿瘤细胞分泌的外泌体miR-21和miR-29a,作为配体可与toll样受体家族、小鼠TLR7和人类TLR8的受体结合,在免疫细胞中引发toll样受体介导的前转移性炎症反应,这种机制会促进原始肿瘤细胞的增殖和转移,这进一步证明,miRNA表达的改变可以使肿瘤细胞微环境发生改变,这一机制因涉及肿瘤的免疫系统,而免疫系统在肿瘤的生长和扩散中发挥重要作用,因此miRNA可能成为癌症治疗的靶点。另外,因为外泌体miRNA的组成以及表达在健康组和患病组中存在差异,所以依靠外泌体miRNA表达量的变化,可以将其作为疾病非侵入性诊断生物标志物,有助于临床中的早期诊断。例如,外泌体miRNA,包括let-7a、miR-1229、miR-1246、miR-150、miR-21、miR-223和miR-23a,都可以用于结肠癌诊断生物标志物[23]。

由于外泌体是miRNA的载体,也说明外泌体有作为癌症诊断潜在生物标志物的可能性,同时也表明外泌体可能参与肿瘤侵袭细胞微环境的形成。外泌体miRNA miR-1、miR-17、miR-18、miR-181和miR-375被认为在血管生成、

造血、胞外和肿瘤发生中发挥作用,这可能意味着外泌体转运的miRNA具有多种功能。

3.2. 外泌体lncRNA在肿瘤发生发展中的作用

lncRNA转录本长度在200nt-100kt之间,最初认为lncRNA是RNA聚合酶II转录的副产物,并没有生物学功能,不能翻译成蛋白质,没有特异完整的开放阅读框;随着研究的深入,发现lncRNA可以通过介导染色质重塑、组蛋白修饰、X染色体失活、基因组印迹、转录、剪接、翻译、降解和转运等多种途径,在表观遗传水平、转录水平和转录后水平等多个层面上调控基因的表达,从而在细胞分化、生长、新陈代谢以及肿瘤发生中起到重要的作用[24, 25]。目前,人类基因组中约有2000种lncRNA,研究肿瘤发生发展过程中lncRNA表达变化或许会为肿瘤诊断和治疗打开新的局面。外泌体中的lncRNA约占外泌体总RNA的3%,研究表明:某些特异性且具有生物学功能的lncRNA,可被选择性富集到外泌体中,同时外泌体可转运具有直接沉默表观遗传作用的lncRNA,其水平转移可能会影响宿主细胞的基因调控[26]。

大量研究表明,lncRNA的调节作用在人类多种疾病中均有发现。lncRNA在细胞中异常表达与肿瘤的发生发展有密切关系,例如乳腺癌,结肠直肠癌,前列腺癌,肝癌,白血病和黑素瘤等。肺癌转移相关转录本1(MALAT1)是目前研究较多的一类lncRNA。Ji[27]等发现MALAT1能促进肺癌细胞的增殖、转移和侵袭。随后MALAT1被证实不仅在肺癌中存在异常表达,在肝癌、乳腺癌、宫颈癌及膀胱癌等肿瘤中也存在异常表达,并且都影响着肿瘤的发生、增殖以及转移。Han[28]等对36位膀胱尿路上皮癌患者实行局部或全部膀胱切除术,提取其RNA并进行实时荧光定量PCR检测;结果显示,膀胱尿路上皮癌中lncRNA MALAT1上调。此外,膀胱尿路上皮癌T24和5637细胞经MALAT1siRNA转染后达到MALAT1沉默效果;MTT实验显示,T24和5637细胞增殖受到抑制;FCM和ELISA检测结果表明,MALAT1沉默细胞发生凋亡,说明MALAT1诱导肿瘤细胞增殖,是肿瘤发生和发展的诱因之一。HOX转录反义RNA(HOTAIR)是另一种与肿瘤转移密切相关的lncRNA,其在原发肿瘤和转移性乳腺癌中均有表达,HOTAIR的高表达与肿瘤转移和生存率密切相关。Gupta[29]等人研究发现,HOTAIR在乳腺癌原发灶和转移灶中的表达均升高,定量PCR检测结果显示,转移灶中HOTAIR表达水平高出正常上皮组织含量的200~2000倍,说明HOTAIR与肿瘤转移密切相关,可作为乳腺癌转移和死亡的重要预测指标;Hayami[30]等研究发现在多种类型膀胱癌和肺癌中过表达HOTAIR可通过促发H3K27甲基化作用而促进肿瘤的侵袭和转移,而干扰HOTAIR表达时肿瘤细胞的侵袭能力明显减弱。此外,Yang[31]等通过对20例胃癌患者的胃癌组织进行定量逆转录-聚合酶链反应分析发现,与正常组织相比,胃癌组织中的lncRNA结肠相关转录本1(CCAT1)水平明显升高,同时对其作用方式的研究发现,c-Myc直接结合CCAT1启动子区域的E盒元件,启动CCAT1的转录,从而促进胃癌细胞的增殖和迁移,说明CCAT1和c-Myc的表达在胃癌中表现出强烈的

相关性。Qiu[32]等研究发现lncRNA结肠癌相关转录本2 (CCAT2) 在非小细胞肺癌组织中显著高表达, 其表达水平约为癌旁组织的7.5倍, 下调CCAT2表达可以明显地抑制非小细胞肺癌细胞的增值和侵袭, 表明CCAT2是一种肺癌特异性的lncRNA, 促进NSCLC的侵袭。

在口腔肿瘤方面, Gibb[33]等通过基因表达序列分析的方法, 绘制了第一个人类口腔黏膜及其癌前病变的lncRNA表达图谱, 并且发现有325种lncRNA可以在口腔黏膜中表达, 其中占60%的lncRNA在口腔黏膜癌前病变中发生异常表达。Tang[34]等采用定量逆转录-聚合酶链反应在癌症相关lncRNAs中分析了OSCC和正常组织的RNA表达谱, 发现lncRNA HOTAIR在OSCC转移患者唾液中的表达和原发灶中的表达具有明显统计学意义。这表明, 检测唾液中lncRNA HOTAIR的含量, 有可能成为快速诊断口腔癌的一种非侵入手段而应用于临床中, 另外其可能成为潜在的口腔癌肿瘤标志物。可见lncRNA对肿瘤转移有促进作用, 而外泌体作为lncRNA的一种转运体, 可通过其转运的lncRNA调控肿瘤转移。因此, 研究口腔癌发生发展过程中lncRNA表达变化或许能为口腔癌诊断和治疗打开新的视角。

4. 展望

综上所述, 外泌体作为一种生物载体, 取材方便, 创伤性小, 又包含ncRNA等多种生物信号分子, 通过循环系统到达其他细胞, 进行物质转运和信息交流。肿瘤细胞可通过对外泌体的释放, 促进肿瘤局部和系统微环境的改变, 进而影响肿瘤的发生发展过程。同时, 由于外泌体囊泡结构的稳定性, 可以有效的避免相关酶对RNA的消化和降解, 因此很可能在肿瘤的早期无创诊断和治疗过程中有着巨大的前景。此外, 基于外泌体转运的靶向性, 可将其作为体内药物的一种载体, 在对肿瘤进行靶向治疗、病程监控等临床应用具有较大的潜力。然而, 由于外泌体的组成性、应激性释放以及肿瘤的异质性, 使得不同组织甚至同一组织不同阶段释放的外泌体中ncRNA都不尽相同。因此, 关于外泌体ncRNA在肿瘤中的作用机制及临床中的应用还有待进一步研究。

致谢

本文由兰州大学中央高校基本科研业务费专项资金资助 (lzujbky-2017-it44和lzujbky-2018-it44)。

参考文献

- [1] Sund M, Kalluri R. Tumor stroma derived biomarkers in cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1-2):177-183.
- [2] Bullock MD, Silva AM, Kanlikilicer-Unaldi P, Filant J, Rashed MH, Sood AK, Lopez-Berestein G, Calin GA. Exosomal Non-Coding RNAs: Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Applications in Cancer[J]. *Noncoding RNA*, 2015, 1(1):53-68.
- [3] Grimaldi A, Zarone MR, Irace C, Zappavigna S, Lombardi A, Kawasaki H, Caraglia M, Misso G. Non-coding RNAs as a new dawn in tumor diagnosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 78:37-50.
- [4] Yang S, Li X. Recent advances in extracellular vesicles enriched with non-coding RNAs related to cancers[J]. *Genes & Diseases*, 2018, 5(1):36-42.
- [5] Skotland T, Sandvig K, Llorente A. Lipids in exosomes: Current knowledge and the way forward [J]. *Prog Lipid Res*, 2017, 66:30-41.
- [6] Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(3):300-307.
- [7] Yu S, Cao H, Shen B, Feng J. Tumor-derived exosomes in cancer progression and treatment failure [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):37151-37168.
- [8] Mathivanan S, Simpson RJ. ExoCarta: A compendium of exosomal proteins and RNA [J]. *Proteomics*, 2009, 9(21):4997-5000.
- [9] Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(3-4):623-642.
- [10] Consortium EP. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [J]. *Nature*, 2012, 489(7414):57-74.
- [11] 谢兆辉. 长非编码RNA在基因表达调节中的作用[J]. *生命的化学*, 2010, 30(3):345-349.
- [12] Milane L, Singh A, Mattheolabakis G, Suresh M, Amiji MM. Exosome mediated communication within the tumor microenvironment [J]. *J Control Release*, 2015, 219:278-294.
- [13] DP B. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell Biol Int*, 2004, 116(2):281-297.
- [14] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8):509-524.
- [15] Théry C. Exosomes, secreted vesicles and intercellular communications [J]. *F1000 Biol Rep*, 2011, 3(15).
- [16] Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall J. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6):654-659.
- [17] Kogure T, Lin WL, Yan IK, Braconi C, Patel T. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth [J]. *Hepatology*, 2011, 54(4):1237-1248.
- [18] van Balkom BW, de Jong OG, Smits M *et al*. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells [J]. *Blood*, 2013, 121(19):3997-4006, S3991-3915.
- [19] Pang W, Su J, Wang Y, Feng H, Dai X, Yuan Y, Chen X, Yao W. Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10):1362-1369.

- [20] Li L, Li C, Wang S *et al.* Exosomes Derived from Hypoxic Oral Squamous Cell Carcinoma Cells Deliver miR-21 to Normoxic Cells to Elicit a Prometastatic Phenotype[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7):1770-1780.
- [21] Hsu YL, Hung JY, Chang WA, Lin YS, Pan YC, Tsai PH, Wu CY, Kuo PL. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(34):4929-4942.
- [22] Fabbri M, Paone A, Calore F *et al.* MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce pro- metastatic inflammatory response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31):E2110-2116.
- [23] Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D *et al.* Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e92921.
- [24] Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(14):6391-6400.
- [25] 韩奕能. 长链非编码RNA与口腔癌研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(9):1450-1456.
- [26] Gezer U, Ozgur E, Cetinkaya M, Isin M, Dalay N. Long non-coding RNAs with low expression levels in cells are enriched in secreted exosomes[J]. *Cell Biol Int*, 2014, 38(9):1076-1079.
- [27] Ji P, Diederichs S, Wang W *et al.* MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39):8031-8041.
- [28] Han Y, Liu Y, Nie L, Gui Y, Cai Z. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Urology*, 2013, 81(1):209 e201-207.
- [29] Gupta RA, Shah N, Wang KC *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291):1071-1076.
- [30] Hayami S, Kelly JD, Cho HS *et al.* Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3):574-586.
- [31] Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma.[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(3):437-445.
- [32] Qiu M, Xu Y, Yang X, Wang J, Hu J, Xu L, Yin R. CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):5375-5380.
- [33] Gibb EA, Enfield KS, Stewart GL *et al.* Long non-coding RNAs are expressed in oral mucosa and altered in oral premalignant lesions[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(11):1055-1061.
- [34] Tang H, Wu Z, Zhang J, Su B. Salivary lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnosis[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3):761-766.