

砷暴露人群相关 LncRNAs 在肿瘤形成中的作用研究进展

孙明军¹, 文卫华²

1. 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671000

2. 云南省疾病预防控制中心, 云南 昆明 650022

摘要:

无机砷是一种广泛的环境有毒物质, 已被国际癌症研究机构确认为人类致癌物, 可通过多种途径进入机体, 增加肺癌、乳腺癌、膀胱癌等肿瘤发生风险, 但其机制研究仍难以突破。研究者从多方面对砷的遗传毒性和致癌机制进行了探讨, 发现职业砷接触代谢活跃人群相关长链非编码 RNA (LncRNAs) 表达显著改变, 提示存在肿瘤启动危险因素。该文主要综述了不同砷甲基化代谢模式及其代谢产物含量和比例, 及其诱导 LncRNAs 异常表达在肿瘤中的作用。砷暴露人群相关 LncRNAs 作为原癌基因 (*MALAT1*、*HOTAIR*) 通过协调低氧诱导因子、转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路等促进肿瘤启动, 作为抑癌基因 (*MEG3*、*LincRNA-p21*) 在抑制肿瘤细胞增殖和侵袭中发挥作用, LncRNAs 也参与竞争性内源 RNA 或 *p53* 网络协同调控肿瘤发生发展。本文旨在为砷暴露高危人群筛查和相关疾病早诊早治提供新思路。

关键词: 砷; 甲基化; 肿瘤; 长链非编码 RNA; 微小 RNA; *p53*; 竞争性内源 RNA

Research progress on role of LncRNAs in tumorigenesis in arsenic-exposed population SUN Ming-jun¹, WEN Wei-hua² (1. College of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Yunnan Center for Disease Control and Prevention, Kunming, Yunnan 650022, China)

Abstract:

Inorganic arsenic (iAs) is a widespread environmental toxicant that has been classified as a human carcinogen by the International Agency for Research on Cancer. It is associated with increased risks of bladder, lung, and breast cancer via a variety of ways. How arsenic exposure promotes diseases remains unclear. Researchers have explored the genotoxicity and carcinogenic mechanisms of arsenic from many aspects, and have found significant changes in the expression of long non-coding RNAs (LncRNAs) in occupational arsenic-exposed population, indicating potential risk for cancer initiation. This article reviewed various metabolic patterns of arsenic methylation and associated contents and proportions of its metabolites, as well as the role of abnormal expression of LncRNAs induced by arsenic in tumors. LncRNAs as proto-oncogenes (*MALAT1* and *HOTAIR* for example) in arsenic-exposed population can promote tumor initiation by coordinating hypoxia inducible factors and transcription factor nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway; as anti-oncogenes (*MEG3* and *LincRNA-p21* for example) they can inhibit the proliferation and invasion of cancer cells; they also participate in the co-regulation of tumorigenesis with competing endogenous RNA or *p53* network. The article aimed to provide new ideas for screening high-risk population with arsenic exposure and for the early diagnosis and treatment of related diseases.

Keywords: arsenic; methylation; cancer; long non-coding RNA; microRNA; *p53*; competing endogenous RNA

无机砷 (inorganic arsenic, iAs) 是一种广泛存在的环境有毒物质, 于 1980 年被国际癌症研究机构确认为人类致癌物^[1-2]。iAs 主要通过呼吸道、消化道、皮肤等途径进入机体, 经肝脏代谢转化后由肾脏排出体外, 此过程不仅是解毒过程, 也是产生毒性的过程^[3-4]。iAs 甲基化过程的中间产物甲基砷酸 (methanearsonic acid, MMA^{III}) 的毒性是 As^{III} 的 26 倍, 并具有更强的能力诱导机体发生皮肤癌、肺癌、膀胱癌等^[5-6]。砷甲基化代谢产物或过程可导致与肿瘤

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19271

基金项目

国家自然科学基金项目 (81160343); 2019 年度云南省教育厅科学研究基金项目 (2019Y0259)

作者简介

孙明军 (1992—), 男, 硕士生;
E-mail: smjun_2015@163.com

通信作者

文卫华, E-mail: dongsijiehua@sina.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-04-22

录用日期 2019-08-30

文章编号 2095-9982(2019)11-1079-07

中图分类号 R135.1; R730.231

文献标志码 A

► 引用

孙明军, 文卫华. 砷暴露人群相关 LncRNAs 在肿瘤形成中的作用研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (11): 1079-1085.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19271

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WEN Wei-hua, E-mail: dongsijiehua@sina.com

Competing interests None declared

Received 2019-04-22

Accepted 2019-08-30

► To cite

SUN Ming-jun, WEN Wei-hua. Research progress on role of LncRNAs in tumorigenesis in arsenic-exposed population[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(11): 1079-1085.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19271

发生发展密切相关长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs) 的表达改变, 如基因间 *LincRNA-p21* 低表达、人母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, *MEG3*) 低表达、HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*) 高表达等, 且三者均与 MMA 和二甲基胂酸 (dimethylarsinic acid, DMA) 存在正相关^[7]。LncRNAs 是一类转录本长度超过 200 bp 的非编码 RNA, 其表达可能受特定抑癌基因 *p53*、微小 RNA (microRNA, miRNA) 等的调控。LncRNAs 的表达具有时序和空间特异性, 其异常表达可作为肿瘤早期诊断的生物标志物, 如 *MEG3* 在早期胃癌组织中低表达, 且其低表达倍数在进展性胃癌中呈现逐渐下降趋势^[8-10]。本文针对砷暴露人群相关 LncRNAs 异常表达在肿瘤发生发展中的作用进行综述, 从而为砷暴露人群肿瘤的早期筛查提供依据。

1 LncRNAs 概述和功能

LncRNAs 由 RNA 聚合酶 II 转录而成, 因不能编码蛋白质, 被称为“转录噪声”。根据其编码基因与邻近蛋白编码基因的相对位置可分为重叠 LncRNA、反义 LncRNA、双向 LncRNA 和内含子 LncRNA 四个亚类^[11]; 根据其功能不同, LncRNAs 可作为诱饵分子、支架分子、信号分子和引导分子^[12]。LncRNAs 在各种生物过程中发挥着关键的调控作用, 如染色质修饰、基因转录及翻译等, 其表达变化在肿瘤发生发展中具有特殊诱导作用^[11, 13]。

2 砷甲基化代谢与遗传毒性

砷冶炼厂工人接触高浓度的三价 iAs, 其 pH 值在 4~10 范围时更易穿过细胞膜进入细胞, 且三价砷比五价砷与体内巯基亲和力更高、蓄积性更强、毒性更大^[14-15]。研究显示, 随职业砷暴露水平升高, *LincRNA-p21-DNA* 损伤激活相关非编码 RNA (p21-associated

noncoding RNA DNA damage-activated, *PANDAR*) 基因表达升高, 且与尿中 MMA 呈正相关。细胞实验研究显示, 随砷染毒浓度升高, 核束旁组装转录因子 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, *NEAT1*) 表达升高, 推测可能是砷甲基化过程诱导 *NEAT1* 表达升高^[16]。

前期研究认为, 砷的两种代谢模式均可能引起 LncRNAs 表达量的变化, 且与三价砷甲基转移酶 [arsenic (III) methyltransferase, AS3MT] 存在重要关联。这两种可能的代谢模式, 一种是经典模式——氧化甲基化途径 (图 1), 另一种是新的代谢模式——谷胱甘肽偶联途径 (图 2), 两种模式均需 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和 AS3MT 等关键因子参与^[6, 17]。AS3MT 碱基位点多态性、LncRNAs 和 miRNA 异常表达与砷暴露人群尿中不同甲基化代谢转化产物含量和比例以及肿瘤发生等存在重要关联^[7, 18-20]。各种砷甲基化代谢转化产物含量和比例在肿瘤等疾病启动中具有诱导作用, 如 MMA% (MMA 占总砷比例, 余同) 升高与肺癌风险增加有关, iAs%、MMA% 升高或 DMA% 降低与皮肤癌风险增加有关^[2, 21]。LncRNAs、AS3MT、miRNA 可能与砷致癌作用存在重要关联。因此, 将来有必要通过小干扰 RNA 针对性沉默 AS3MT 抑制砷甲基化代谢过程或施加甲基供体促进砷甲基化代谢, 进而探讨砷甲基化代谢对细胞毒性、LncRNAs 和 miRNA 的影响。

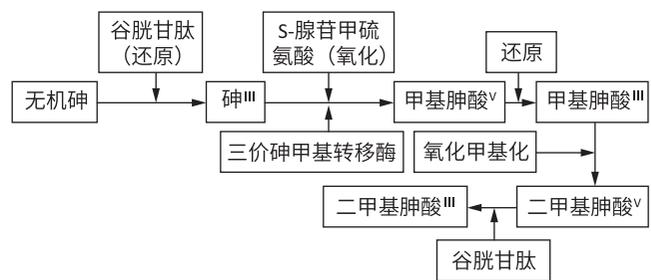


图 1 无机砷在体内代谢的氧化甲基化模式

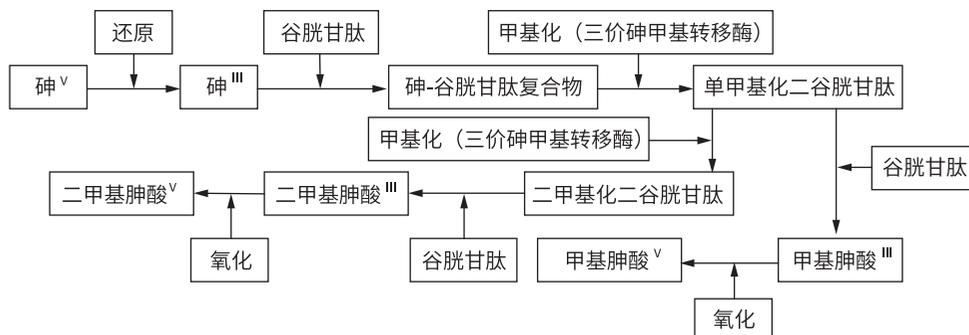


图 2 无机砷在体内代谢的谷胱甘肽偶联模式

3 砷暴露相关人群 LncRNAs 表达变化对肿瘤的影响

砷甲基化代谢转化诱导 LncRNAs 表达变化, LncRNAs 是机体非常重要的防御肿瘤启动系统的组成单位, 其表达失衡可能是肿瘤启动早期关键事件。

3.1 砷暴露人群 LncRNAs 表达异常

有研究显示, 砷冶炼厂工人 LncRNAs 包括 *lincRNA-p21*、*MEG3*、*HOTAIR*、*p21* 相关非编码 RNA 和肺腺癌转移相关转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*) 的表达量与对照组工人相比存在显著差异; 同时, *p53* 不同外显子碱基修饰与 LncRNAs 表达之间存在相关性 ($P < 0.05$)^[7]。这提示砷甲基化代谢转化可能诱导 LncRNAs 表达异常及 *p53* 碱基修饰, 而 LncRNAs 表达异常、*p53* 碱基修饰在表观遗传学改变和肿瘤发生发展中发挥调控作用。

研究发现, 在不同砷甲基化代谢转化模式下, 人群非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 等表观遗传学变化差异较大, *p53* 外显子 5~8 损伤范围也存在显著差别^[7, 16, 22]。LncRNAs 是 ncRNA 的亚类, 作为原癌基因或抑癌基因在肿瘤发生发展中具有重要的调控作用。

3.2 LncRNAs 表达异常在肿瘤中的作用

越来越多研究显示, 各种 LncRNAs, 如 *HOTAIR*、*H19* 和 *MALAT1* 等都参与了肿瘤干细胞的形成, 这些 LncRNAs 可以调控结肠癌、膀胱癌、乳腺癌、肝癌及其他癌症类型中与肿瘤干细胞相关的转录因子 *Sox2*、*Oct4*、*Nanog* 的表达^[23-25]。此外, 有人群流行病学调查发现, 地下水砷浓度与胆囊癌发生率增加存在相关性^[26], 高水平砷暴露人群患肺癌风险增高, 且与 *p53* 启动子区甲基化、miRNA 异常表达以及转录因子 NF-E2 相关因子 2 (transcription factor nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, *Nrf2*) 信号通路的抑制存在重要联系^[27]。结合 LncRNAs 可与 *p53*、miRNA 相互作用, 可调控 *Nrf2* 信号通路, 提示 LncRNAs 可能在砷致癌启动过程中发挥调控作用。

3.2.1 抑癌基因 LncRNAs 在肿瘤中的作用 有研究显示, 在二级甲基化指数较低的砷代谢模式下, 在职业砷接触工人中, 与肝和皮肤损伤组相比, 肝损伤组工人牛磺酸上调基因 1 低表达, 无损伤组和肝损伤组工人 *MEG3* 低表达, 提示职业砷接触工人不同甲基化代谢模式与外周血 LncRNAs 表达存在重要关联^[28]。LncRNAs 作为抑癌基因, 如 *MEG3*、*lincRNA-p21*, 在细

胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、癌细胞迁移侵袭等生物过程发挥调控作用^[29-30]。

砷可诱导 DNA 甲基转移酶 1 高表达, 而 DNA 甲基转移酶 1 在神经胶质瘤细胞中可介导 *MEG3* 异常高甲基化, 导致 *MEG3* 表达缺失, 进而抑制 *p53* 信号通道^[31-32]。*MEG3* 是一个印记基因, 位于染色体 14q32.3 上的 *DLK1 MEG3* 位点, 编码 *lincRNA-MEG3* RNA, 在人类肿瘤, 如肺癌、肝癌、肾细胞癌, 经常性低表达、缺失和突变^[33-34]。在肝癌细胞系 SMMC-7721 和 HCCLM3 中沉默 *MEG3* 后, 细胞划痕实验结果显示, 三氧化二砷暴露可促进肝癌细胞的迁移^[35]。*lincRNA-p21* 位于细胞周期调控基因 *p21/Cdkn1a* 上游约 15 kb 处, *lincRNA-p21* 作为 *p53* 依赖的转录靶基因和潜在的诊断标志物参与细胞增殖、周期、代谢和重编程, 其在胃癌、前列腺癌、非小细胞肺癌显著下降, 并在头颈部鳞状细胞癌组织中通过抑制 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/ 信号转导和转录激活子 3 (Janus kinase-2/signal transducer and activator transcription-3, *JAK2/STAT3*) 信号通路的激活而发挥抑癌活性, 参与头颈部鳞状细胞癌的侵袭性进展^[30, 36-37]。上述研究提示, 砷甲基化代谢转化可介导抑癌基因启动子区 DNA 甲基化水平改变、*p53* 碱基损伤, 影响 LncRNAs 表达以及 *p53* 信号通道, 进而导致细胞发生恶性转化, 诱导肿瘤的发生发展。

3.2.2 原癌基因 LncRNAs 在肿瘤中的作用 长期砷暴露人群外周血 LncRNAs (*PANDAR*、*HOTAIR* 和 *MALAT1*) 表达升高^[16, 38], 低浓度 NaAsO_2 染毒人肝上皮细胞实验表明 *MALAT1* 过表达, NaAsO_2 慢性染毒人支气管上皮细胞实验重编程相关 LncRNA (long non-coding RNA reprogramming, *lincRNA-ROR*) 高表达^[39], 提示 *MALAT1*、*lincRNA-ROR* 参与砷诱导细胞恶性转化和致癌过程。LncRNAs 作为原癌基因, 如 *HOTAIR* 和 *MALAT1*, 与肿瘤的发展、浸润、转移、不良预后存在重要关联^[40-41]。

MALAT1 是一种转录本长度为 8.5 kb 的致癌 LncRNAs, 位于染色体 11q13 上^[42]。*MALAT1* 与肝癌患者的临床病理特征密切相关^[37], 在人卵巢恶性肿瘤组织和上皮性卵巢癌细胞中高表达, 且沉默 *MALAT1* 可降低上皮性卵巢癌细胞的活力, 抑制上皮性卵巢癌细胞的迁移和侵袭^[43]。但 Kim 等^[44] 利用基因工程小鼠模型和异种移植模型, 发现 *MALAT1* 过表达抑制乳腺癌转移, 而 *MALAT1* 低表达则诱导乳腺癌细胞转

移。在NaAsO₂作用下, *MALAT1*可通过抑制低氧诱导因子-1 α 和低氧诱导因子-2 α 泛素化降解,诱导其表达增加。低氧诱导因子-1 α 高表达可诱发瓦尔堡效应,也可促进单羧酸转运蛋白-4表达来调控炎症因子白介素-6和白介素-8参与炎症反应,进而增加细胞恶性转化和转移侵袭能力,诱发癌症发生^[37, 45]。

*LncRNA-ROR*是一种位于染色体18q21.31上的LncRNAs^[46]。NaAsO₂慢性染毒人支气管上皮细胞可抑制Nrf2信号通道,从而促进*LncRNA-ROR*的高表达,*LncRNA-ROR*与Nrf2可能协同调控砷致肿瘤的发生发展^[39]。*LncRNA-ROR*在前列腺癌组织或细胞中高表达,可能通过调控蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, 又称AKT)信号通道促进前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移,而砷可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) /AKT/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)通路诱导恶性细胞转化^[47-48]。

此外,*HOTAIR*由*HOXC*基因簇反义链转录而来,位于染色体12q13.13上的*HoxC11*和*HoxC12*之间^[49]。*HOTAIR*可诱导起始复合体聚集到2号染色体同源异型基因位点上,介导H3K4蛋白去甲基化和H3K27蛋白甲基化,进而导致基因沉默,促进肿瘤的发生发展,而砷暴露则会导致同源异型基因和*HOTAIR*的表达升高^[7, 37, 50-51]。*HOTAIR*在肝癌组织中诱导miR-217下调,参与肝癌的增殖和生长,在乳腺癌组织中通过miR-20a-5p/*HMGA2*轴调控乳腺癌细胞的增殖和转移,促进肿瘤的体内外生长^[52-53]。LncRNAs与miRNA可协同调控肿瘤细胞生物行为,而职业砷接触人群miRNA-548与砷甲基化代谢转化关键因子AS3MT存在负相关^[16]。

3.3 LncRNAs参与竞争性内源RNA和p53网络协同调控肿瘤进展

研究显示,砷暴露人群LncRNAs表达异常,miRNA差异显著,p53外显子5-8损伤明显^[7, 16, 54]。LncRNAs、mRNAs和其他RNA,通过共享一个或多个miRNA反应元件来抑制细胞内miRNA的功能,LncRNA-miRNA-mRNA之间的竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)调控关系网在癌基因调控及癌细胞增殖、细胞周期、凋亡、侵袭和迁移等生物过程中具有重要作用^[55-56]。另外,某些LncRNAs即可作为p53转录因子,也可受p53的调控表达,实现肿瘤抑制程序^[57]。

3.3.1 LncRNAs-miRNAs-mRNAs协同调控肿瘤发生发展

iAs暴露诱导体内miRNA全基因组表达,从而导致mRNA基因表达的改变^[22]。miRNA是一类长度为17~24 kb的小型非编码RNA,可以通过抑制蛋白翻译或降解靶mRNA在转录后水平调控基因表达,特异性miRNA可能在肿瘤进展和功能中发挥重要作用,如作为肿瘤抑制基因或癌基因^[58]。ceRNA假设认为,mRNA、ncRNA和假基因转录本可以通过竞争相同的miRNA反应元件来相互调控,揭示了RNA转录本相互作用的新机制^[59]。砷染毒人类肝细胞可导致LncRNA-尿路上皮癌胚抗原1过表达,进而阻断与其互补miR-184的表达,解除miR-184对下游基因氧化应激诱导生长抑制因子1 (oxidative stress induced growth inhibitor 1, *OSGIN1*)的抑制,诱导*OSGIN1* mRNA过表达,保护细胞免受砷诱导的细胞死亡^[60]。此外,亚砷酸盐可通过上调miR-21表达进而抑制程序性细胞死亡因子4水平,诱导人支气管上皮细胞发生肿瘤转化^[61]。越来越多研究显示,LncRNAs作为ceRNA,参与胃癌、结直肠癌等肿瘤的发生发展^[62-63]。未来可通过砷染毒细胞实验,探讨ceRNA在砷致肿瘤发生的作用机制。

3.3.2 LncRNAs与p53协同调控肿瘤发生发展

砷暴露可减弱p53调控的抑癌功能,为肿瘤的发生创造微环境^[64]。LncRNAs既可以作为p53的“调节因子”,如*MALAT1*、*MEG3*等,也可以作为p53的“效应器”,如*LincRNA-p21*、*p21*相关非编码RNA等^[52]。Wei等^[65]研究显示,*MEG3*可增加p53的表达,通过增强p53的稳定性和转录活性,影响p53靶基因抑制肿瘤进展。*LincRNA WT1-AS*在宫颈癌组织中显著下调,过度调控WT1-AS可明显抑制肿瘤细胞生长和侵袭,抑制肿瘤生长。WT1-AS与miR-330-5p以序列特异性方式结合,miR-330-5p直接靶向宫颈癌细胞中p53 mRNA,从而通过WT1-AS/miR-330-5p/p53轴调控宫颈癌细胞的生长、迁移和侵袭^[66]。p53“效应器”*LincRNA-p21*在头颈部鳞状细胞癌组织和细胞系中低表达,而p53是一种序列特异性DNA结合蛋白,与*LincRNA-p21*启动子区位点结合,调控其转录,同时*LincRNA-p21*与STAT3相互作用,阻断STAT3磷酸化,进而抑制头颈部鳞状细胞癌中STAT3信号通路所调控的下游基因,最终阻断JAK2/STAT3信号通路,抑制肿瘤发生发展^[36]。

4 结语

砷暴露可导致多类型肿瘤发生,肿瘤启动是一个

综合过程, LncRNAs、miRNA、*p53* 异常表达可能在肿瘤发生发展中具有特殊作用。砷暴露人群甲基化代谢转化诱导 LncRNAs 异常表达、*p53* 外显子特异性损伤以及 miRNA 表达变化。LncRNAs 是机体非常重要防御肿瘤启动系统组成单位, 既参与 LncRNAs-miRNAs-mRNAs ceRNA 调控网络, 又在 *p53* 调控网络发挥调控作用, 其表达失衡可能是砷致肿瘤启动早期关键事件。目前, 虽一些砷染毒细胞实验证明 LncRNAs 发生改变, 继而可以诱导肿瘤发生, 但体外细胞实验因微环境和反馈调节系统差异并不能有效补充人类研究, 尚不能阐明砷诱导 LncRNAs 致癌的相关机制。将来有必要将细胞实验与现场流行病学调查有机结合, 探讨砷暴露如何诱导 LncRNAs、miRNA 表达改变, 以及 LncRNAs、miRNA 如何作用于上下游基因和 AS3MT, 介导砷甲基化代谢模式, 导致其代谢产物含量和比例差异, 诱发癌变。本文综合探讨分析了砷暴露导致 LncRNAs 表达异常在肿瘤中特殊和重要作用机制, 进一步为砷健康危害高危人群筛查和相关疾病早诊早治提供新思路。

参考文献

- [1] ZHANG Y, LI Y, LUO L, et al. Factors affecting differential methylation of DNA promoters in arsenic-exposed populations [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 189 (2) : 437-446.
- [2] International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans [R]. Lyon : Some Metals and Metallic Compounds, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1982.
- [3] SHEN H, NIU Q, XU M, et al. Factors affecting arsenic methylation in arsenic-exposed humans : a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (2) : 205.
- [4] MOE B, PENG H, LU X, et al. Comparative cytotoxicity of fourteen trivalent and pentavalent arsenic species determined using real-time cell sensing [J]. *J Environ Sci (China)*, 2016, 49 : 113-124.
- [5] 牛晨谷, 张莹, 周晋, 等. 无机砷甲基化及其毒性的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23 (24) : 4954-4959.
- [6] ZHANG Q, LI Y, LIU J, et al. Differences of urinary arsenic metabolites and methylation capacity between individuals with and without skin lesions in Inner Mongolia, Northern China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11 (7) : 7319-7332.
- [7] WEN W, LU L, HE Y, et al. LincRNAs and base modifications of *p53* induced by arsenic methylation in workers [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 246 : 1-10.
- [8] 牛春阳, 薛琳琳, 计红, 等. LncRNA 生物学功能研究进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32 (2) : 228-232, 237.
- [9] ZHUANG C, MA Q, ZHUANG C, et al. LncRNA GCInc1 promotes proliferation and invasion of bladder cancer through activation of MYC [J]. *FASEB J*, 2019, doi : 10.1096/fj.201900078RR.
- [10] XU T, LIU CL, LI T, et al. LncRNA TUG1 aggravates the progression of prostate cancer and predicts the poor prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (11) : 4698-4705.
- [11] MOGHADDAS SANI H, HEJAZIAN M, HOSSEINIAN KHATIBI SM, et al. Long non-coding RNAs : An essential emerging field in kidney pathogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99 : 755-765.
- [12] YANG L, TANG Y, XIONG F, et al. LncRNAs regulate cancer metastasis via binding to functional proteins [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (1) : 1426-1443.
- [13] 党旖旎, 张国新. 长非编码 RNA 与其他表观遗传机制的相互调控在肿瘤中的作用机制 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2015, 42 (9) : 671-674.
- [14] COHEN SM, ARNOLD LL, ELDAN M, et al. Methylated arsenicals : the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2006, 36 (2) : 99-133.
- [15] TSENG CH. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 235 (3) : 338-350.
- [16] 张若冰. 砷暴露对职业工人 *PANDAR* 基因及细胞中 *NEAT1* 基因表达的影响 [D]. 昆明 : 昆明医科大学, 2018.
- [17] WATANABE T, HIRANO S. Metabolism of arsenic and its toxicological relevance [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87 (6) : 969-979.
- [18] GAO J, TONG L, ARGOS M, et al. The genetic architecture of arsenic metabolism efficiency : a SNP-based heritability study of Bangladeshi adults [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (10) : 985-992.
- [19] 侯文胜, 张丽芳, 裴秋玲. 三价砷甲基转移酶基因多态性与地方性砷中毒易感性的关系研究 [J]. *中华地方病学杂*

- 志, 2013, 32 (1) : 33-37.
- [20] 文卫华, 成会荣, 王攀, 等. 砷冶炼厂工人微小RNA548和三价砷甲基转移酶 mRNA 表达水平与砷代谢产物的关系 [J]. 环境与职业医学, 2015, 32 (9) : 820-823.
- [21] WEI B, YU J, KONG C, et al. Effects of arsenic methylation and metabolism on the changes of arsenic-related skin lesions [J]. Environ Sci Pollut Res, 2018, 25 (24) : 24394-24402.
- [22] CHENG H, HU P, WEN W, et al. Relative miRNA and mRNA expression involved in arsenic methylation [J]. PLoS One, 2018, 13 (12) : e0209014.
- [23] BASKARAN R, VELMURUGAN B K. Role of lncRNAs in the cancer development and progression and their regulation by various phytochemicals [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102 : 242-248.
- [24] WANG J, LIU Q, SHYR Y. Dysregulated transcription across diverse cancer types reveals the importance of RNA-binding protein in carcinogenesis [J]. BMC Genomics, 2015, 16 Suppl 7 : S5.
- [25] CHEN S, ZHU J, WANG F, et al. lncRNAs and their role in cancer stem cells [J]. Oncotarget, 2017, 8 (66) : 110685-110692.
- [26] GANESAN N, BAMBINO K, BOFFETTA P, et al. Exploring the potential carcinogenic role of arsenic in gallbladder cancer [J]. Eur J Cancer Prev, 2019, doi : 10.1097/CEJ.0000000000000521.
- [27] WEI S, ZHANG H, TAO S. A review of arsenic exposure and lung cancer [J]. Toxicol Res, 2019, 8 (3) : 319-327.
- [28] 成会荣, 秦明芳, 陈杨, 等. 砷冶炼厂工人砷甲基化代谢与肝和皮肤损伤及 lncRNAs 表达的关系 [J]. 环境与职业医学, 2017, 34 (11) : 983-987.
- [29] TAN J, XIANG L, XU G. lncRNA MEG3 suppresses migration and promotes apoptosis by sponging miR-548d-3p to modulate JAK-STAT pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. IUBMB Life, 2019, 71 (7) : 882-890.
- [30] CHEN S, LIANG H, YANG H, et al. lincRNA-p21 : function and mechanism in cancer [J]. Med Oncol, 2017, 34 (5) : 98.
- [31] LI J, BIAN E B, HE X J, et al. Epigenetic repression of long non-coding RNA MEG3 mediated by DNMT1 represses the p53 pathway in Gliomas [J]. Int J Oncol, 2016, 48 (2) : 723-733.
- [32] 潘雪莉, 张爱华. 亚砷酸钠对 HaCaT 细胞中 DNMT1、HDAC1 基因 mRNA 转录及蛋白表达的影响 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28 (3) : 196-199.
- [33] WANG J, XU W, HE Y, et al. lncRNA MEG3 impacts proliferation, invasion, and migration of ovarian cancer cells through regulating PTEN [J]. Inflamm Res, 2018, 67 (11-12) : 927-936.
- [34] AL-RUGEEBAH A, ALANAZI M, PARINE N R. MEG3 : an oncogenic long non-coding RNA in different cancers [J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25 (3) : 859-874.
- [35] HE Y, LUO Y, LIANG B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis [J]. Oncotarget, 2017, 8 (42) : 73282-73295.
- [36] TANG S S, ZHENG B Y, XIONG X D. lincRNA-p21 : implications in human diseases [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16 (8) : 18732-18740.
- [37] JIN S, YANG X, LI J, et al. p53-targeted lincRNA-p21 acts as a tumor suppressor by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Mol Cancer, 2019, 18 (1) : 38.
- [38] LUO F, SUN B, LI H, et al. A MALAT1/HIF-2 α feedback loop contributes to arsenite carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2016, 7 (5) : 5769-5787.
- [39] 杨一恺, 张柏杨, 谷仕艳, 等. 长链非编码 RNA-ROR 与 Nrf2 在亚砷酸钠慢性染毒人支气管上皮细胞中的表达与关系 [J]. 现代预防医学, 2018, 45 (7) : 1277-1280.
- [40] MILEVSKIY M J, AL-EJEH F, SAUNUS J M, et al. Long-range regulators of the lncRNA HOTAIR enhance its prognostic potential in breast cancer [J]. Hum Mol Genet, 2016, 25 (15) : 3269-3283.
- [41] JIN Y, FENG S J, QIU S, et al. lncRNA MALAT1 promotes proliferation and metastasis in epithelial ovarian cancer via the PI3K-AKT pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (14) : 3176-3184.
- [42] LI Z X, ZHU Q N, ZHANG H B, et al. MALAT1 : a potential biomarker in cancer [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10 : 6757-6768.
- [43] LIN Q, GUAN W, REN W, et al. MALAT1 affects ovarian cancer cell behavior and patient survival [J]. Oncol Rep, 2018, 39 (6) : 2644-2652.
- [44] KIM J, PIAO H L, KIM B J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. Nat Genet, 2018, 50 (12) : 1705-1715.

- [45] 罗菲. LncRNA MALAT1调控 Warburg效应在亚砷酸钠所致肝癌中的作用及分子机制 [D]. 南京: 南京医科大学, 2017.
- [46] WANG P, YUAN Y. LncRNA-ROR alleviates hypoxia-triggered damages by downregulating miR-145 in rat cardiomyocytes H9c2 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (12): 23695-23704.
- [47] ZHAI XQ, MENG FM, HU SF, et al. Mechanism of LncRNA ROR promoting prostate cancer by regulating Akt [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (5): 1969-1977.
- [48] GAO N, SHEN L, ZHANG Z, et al. Arsenite induces HIF-1 α and VEGF through PI3K, Akt and reactive oxygen species in DU145 human prostate carcinoma cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 255 (1-2): 33-45.
- [49] TANG Q, HANN SS. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47 (3): 893-913.
- [50] GONZÁLEZ-FRAILE MI, GARCÍA-SANZ R, MATEOS MV, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in multiple myeloma pathogenesis [J]. *Br J Haematol*, 2002, 117 (4): 890-892.
- [51] 尚莉, 平妮娜, 张若冰, 等. 砷对 *HOXD10* 基因表达的影响 [J]. *中国职业医学*, 2017, 44 (5): 542-546.
- [52] WANG LP, WANG JP, WANG XP. HOTAIR contributes to the growth of liver cancer via targeting miR-217 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (5): 7963-7972.
- [53] ZHAO W, GENG D, LI S, et al. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (3): 842-855.
- [54] 成会荣, 刘华, 文卫华. 砷接触工人尿甲基砷酸水平与 *p53* 基因损伤的关系 [J]. *环境与职业医学*, 2012, 29 (3): 161-163.
- [55] ZHU H, LU J, ZHAO H, et al. Functional long noncoding RNAs (lncRNAs) in clear cell kidney carcinoma revealed by reconstruction and comprehensive analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8250-8263.
- [56] 钱傅燕雯, 冯凡, 许文林. ceRNA在肿瘤中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27 (7): 1237-1240.
- [57] ZHANG A, XU M, MO YY. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer [J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6 (3): 181-191.
- [58] REN X, GAILE DP, GONG Z, et al. Arsenic responsive microRNAs in vivo and their potential involvement in arsenic-induced oxidative stress [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 283 (3): 198-209.
- [59] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146 (3): 353-358.
- [60] GAO M, LI C, XU M, et al. LncRNA UCA1 attenuates autophagy-dependent cell death through blocking autophagic flux under arsenic stress [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 195-204.
- [61] LUO F, JI J, LIU Y, et al. MicroRNA-21, up-regulated by arsenite, directs the epithelial-mesenchymal transition and enhances the invasive potential of transformed human bronchial epithelial cells by targeting PDCD4 [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 232 (1): 301-309.
- [62] CHEN Z, LIU H, YANG H, et al. The long noncoding RNA, TINCR, functions as a competing endogenous RNA to regulate PDK1 expression by sponging miR-375 in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3353-3362.
- [63] HUANG G, WU X, LI S, et al. The long noncoding RNA CASC2 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-18a in colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26524.
- [64] GANAPATHY S, LI P, FAGMAN J, et al. Low doses of arsenic, via perturbing p53, promotes tumorigenesis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 306: 98-104.
- [65] WEI GH, WANG X. LncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (17): 3850-3856.
- [66] CUI L, NAI M, ZHANG K, et al. LncRNA WT1-AS inhibits the aggressiveness of cervical cancer cell via regulating p53 expression via sponging miR-330-5p [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 651-667.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源, 韩凤婵; 校对: 王晓宇)