

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

LncRNA NKILA对肿瘤恶性生物学行为的影响及机制

赵俞乔, 刘广麟, 王海存, 高欣, 姜兴明, 刘浪

引用本文:

赵俞乔, 刘广麟, 王海存, 等. LncRNA NKILA对肿瘤恶性生物学行为的影响及机制[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(1): 67-71.

ZHAO Yuqiao, LIU Guanglin, WANG Haicun, et al. Influence of LncRNA NKILA on Biological Behavior of Malignant Tumors and Related Mechanism[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(1): 67-71.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.0792>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

长链非编码RNA在食管癌中的研究进展

Research Progress of Long Non-coding RNA in Esophageal Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 932-935 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0399>

甲状腺癌RNA分子研究进展

Research Progress of RNA Molecules in Thyroid Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1031-1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0431>

SPARC在胃癌发生机制中作用的研究进展

Research Progress on SPARC in Pathogenesis of Gastric Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 694-697 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0124>

激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌联合治疗的新进展

Advances in Endocrine Combination Therapy on Hormone-receptor-positive Advanced Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 706-709 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1631>

活性肽调节肿瘤细胞代谢途径的研究进展

Research Progress of Active Peptides Regulating Tumor Cells Metabolic Pathways

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 428-432 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.1611>



杂志官网



微信公众号

LncRNA NKILA对肿瘤恶性生物学行为的影响及机制

赵俞乔, 刘广麟, 王海存, 高欣, 姜兴明, 刘浪

Influence of LncRNA NKILA on Biological Behavior of Malignant Tumors and Related Mechanism

ZHAO Yuqiao, LIU Guanglin, WANG Haicun, GAO Xin, JIANG Xingming, LIU Lang

Department of General Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding Author: JIANG Xingming, E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

Abstract: NKILA is a kind of newly-discovered lncRNA whose expression is aberrant in diverse malignant tumors. The existing researches have confirmed that NKILA participates in the occurrence and development of tumors mainly by regulating the NF- κ B signaling pathway, and has significance to the cancer diagnosis, treatment and prognostic evaluation of patients. This article reviews the abnormal expressions and biological effects of NKILA, and the up- and down-stream mechanisms of NKILA regulating malignant biological behavior in different cancers.

Key words: Long non-coding RNA; NKILA; Tumors; Malignant biological behavior

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81602088); National Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. LH2020H058); Chen Xiaoping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province (No. CXPJH12000002-2020015)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: NKILA (NF-kappaB interacting lncRNA) 是一种新近发现的长链非编码RNA, 其在诸多恶性肿瘤中呈现异常表达。现有研究已证实NKILA主要通过NF-kB信号通路参与调控肿瘤的发生和发展, 对肿瘤的诊断、治疗和患者预后的评估都有重要意义。本文将对NKILA在多种肿瘤中的异常表达情况和生物学功能作一综述, 并对不同肿瘤中NKILA调控恶性生物学行为的上下游机制进行总结与归纳。

关键词: 长链非编码RNA; NKILA; 肿瘤; 恶性生物学行为

中图分类号: R733

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度介于200 bp~100 kb间的非编码RNA, 主要由RNA聚合酶 II 转录, 并经过共修饰、RNA折叠等步骤合成。LncRNA可以在表观遗传、转录以及转录后等多个水平参与各种病理生理过程, 并且LncRNA对肿瘤增殖、转移侵袭、上皮间质转化以及耐药等方面的重要作用已

得到研究证实; 然而, lncRNA与肿瘤相关炎症反应的关系尚不明确^[1-3]。核转录因子 κ B (nuclear factor-kappaB, NF- κ B) 是联系肿瘤与炎症反应的关键因子, 2015年Liu等在乳腺癌中发现与NF- κ B相互作用的lncRNA并将其命名为NKILA (NF-kappaB interacting lncRNA)。NKILA是一个长度为2 570 nt的无内含子转录本, 定位于人类染色体20q13.31。除少数具有编码多肽潜能的开放阅读框 (open reading frames, ORF) 外, NKILA没有长于300 nt的典型蛋白质编码ORF。近年研究结果表明, NKILA不仅能参与骨关节炎、糖尿病性心脏病、败血症性肾损伤等疾病的病理过程, 还可以增强心肌蛋白的表达水平从而预防心肌缺血^[4-7]。此外, NKILA在多种恶性肿瘤中异常表达, 能够在细胞分化、增殖、迁移侵袭以及凋亡等方面发挥调控作用, 见表1; 同时NKILA的表达水平与肿瘤患者的临床病理特征密切相关, 可能作为肿瘤

收稿日期: 2021-07-07; 修回日期: 2021-10-22

基金项目: 国家自然科学基金 (81602088); 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H058); 湖北陈孝平科技发展基金 (CXPJH12000002-2020015)

作者单位: 150086 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科

通信作者: 姜兴明 (1986-), 男, 博士, 副教授, 主要从事非编码RNA与肿瘤的相关研究, E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

作者简介: 赵俞乔 (1997-), 男, 硕士在读, 主要从事lncRNA与肿瘤相关研究

诊断的依据及患者预后的影响因素。本文就恶性肿瘤中NKILA的生物学作用及机制作一综述。

1 NKILA与肿瘤

1.1 NKILA与女性生殖系统肿瘤

尽管诊断和治疗的水平在不断进步,但乳腺癌和宫颈癌患者的预后仍不容乐观。诸多研究均证实NKILA在乳腺癌中异常低表达^[8-13],过表达NKILA可抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭转移并且促进细胞凋亡;肿瘤异种移植实验中,外源性沉默NKILA会增强肿瘤细胞在肝、肺中的转移。Kaplan-Meier生存曲线分析结果表明NKILA的低表达与乳腺癌肿瘤转移及患者不良预后密切相关^[9-11]。Wang等^[14]利用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测发现NKILA在宫颈癌肿瘤组织和肿瘤细胞中呈异常低表达,上调NKILA表达后宫颈癌肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力受到抑制。宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)患者血清中NKILA的表达相较于健康对照组显著降低,并且NKILA表达水平检测可作为CSCC的诊断依据(95%CI: 0.8273~0.9762, $P<0.0001$);细胞学实验中过表达NKILA能够显著抑制CSCC肿瘤细胞的增殖并诱导细胞发生凋亡^[15]。

1.2 NKILA与呼吸系统肿瘤

鼻咽癌、喉癌、肺癌都是常见的呼吸系统肿瘤且均具有较高的复发率^[16]。实验研究中通过

qRT-PCR检测发现: NKILA在鼻咽癌、喉癌、肺癌组织和肿瘤细胞中的表达均明显降低^[17-21]。对以上呼吸系统肿瘤患者的临床病理学数据进行分析发现: NKILA表达水平与癌肿大小、TNM分期、淋巴结侵犯及远处转移密切相关,并且高表达组NKILA患者的整体生存时间、无病生存期以及局部无复发生存期均优于低表达组患者。利用shRNA(short hairpin RNA)或siRNA(small interfering RNA)转染肿瘤细胞来外源性沉默NKILA的表达后,肿瘤细胞的增殖和侵袭转移能力得到提高,同时细胞凋亡受到明显抑制。裸鼠异种移植实验中,外源性沉默NKILA同样能够促使体内肿瘤的生长和远处转移。此外,过表达NKILA能够降低喉癌细胞对X射线的抗性。

1.3 NKILA与消化系统肿瘤

NKILA在食管鳞状细胞癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肿瘤组织和肿瘤细胞中呈现不同程度的异常低表达^[22-28]。对上述三类肿瘤患者临床病理学数据进行统计学研究发现: NKILA的表达水平与癌肿大小、分化程度、TNM分期和血管侵犯密切相关; NKILA低表达组患者的总生存率和无进展生存率均低于高表达组,并且NKILA表达水平可以作为上述肿瘤患者预后的独立危险因素。在结直肠癌的研究中还发现NKILA对于CRC早期诊断具有较高的敏感度和特异性,并且优于CEA和CA19-9的诊断效能^[25]。下

表1 NKILA在肿瘤中的功能作用

Table 1 Function of NKILA in cancers

Cancer type	Expression	Role	Functional roles	Related genes	Refs
Breast cancer	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion	NF-κB, miR-103, miR-107	8-13
Cervical cancer	Down	Anti-cancer	EMT, proliferation, migration, invasion, apoptosis	NF-κB, miRNA-21	14,15
Nasopharyngeal carcinoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, apoptosis	NF-κB	17
Laryngeal cancer	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, apoptosis, cytotoxicity of X-ray radiation	NF-κB	18,19
Lung cancer	Down	Anti-cancer	EMT, migration, invasion, viability	NF-κB, Snail, IL-11, STAT3	20,21
Esophageal squamous cell carcinoma	Down	Anti-cancer	EMT, proliferation, migration, invasion	NF-κB, CCND1, TWIST1, MMP9, XIAP, MMP14	23,24
Colorectal cancer	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion,	NF-κB	25,26
Hepatocellular carcinoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion, drug resistance	NF-κB, Slug	27,28
Osteosarcoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion	NF-κB	29
Melanoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion, apoptosis	NF-κB	30
Retinoblastoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion	XIST	31
Tongue squamous cell carcinoma	Down	Anti-cancer	Migration, invasion	NF-κB	32
Oral squamous cell carcinoma	Down	Anti-cancer	Proliferation, migration, invasion	NF-κB	33
Glioma	Up	Oncogenic	Warburg effect, angiogenesis	HIF-1α, VEGFA, GLUT1, p53, LDHA	34

调NKILA的表达能够在体外细胞实验是提高食管鳞状细胞癌细胞 (KYSE30、KYSE180、Eca109、Eca9706)、肝癌细胞 (SMMC-7721、HC-CLM3) 及直肠癌细胞 (SW837、HR8348) 的增殖和侵袭能力, 同时在裸鼠体内肺转移瘤实验中增加食管鳞状细胞癌和肝细胞癌肺转移结节的大小和数量。Yu等^[27]的实验还证实: 过表达NKILA可以增强黄芩素对HCC细胞增殖、侵袭转移的抑制作用, 并且能够显著提高HCC细胞的药物敏感度。

1.4 NKILA与其他肿瘤

骨肉瘤组织和肿瘤细胞中NKILA的表达水平明显低于相应癌旁组织和正常细胞, 并且NKILA的异常表达与肿瘤大小、病理分期和淋巴结转移显著相关; 用NKILA-siRNA转染KNKS/NP细胞后, 肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力得以增强^[29]。Bian等^[30]的实验研究证实NKILA在黑色素瘤中表达下调, 过表达的NKILA能够抑制黑色素瘤细胞的增殖与侵袭转移能力; 同时NKILA可作为黑色素瘤诊断的生物标志物 (AUC=0.875)。此外, 视网膜母细胞瘤、舌鳞状细胞癌和口腔鳞状细胞癌中NKILA同样扮演了抑癌因子的角色, 对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移具有负性调控作用^[31-33]。

2 肿瘤中NKILA的作用机制

NF- κ B是一个转录因子家族, 在炎症反应、免疫、细胞增殖和分化中起着关键作用, 同时也是联系肿瘤与炎症反应的重要纽带。NF- κ B家族主要成员为p65/p50亚单位形成的NF- κ B1二聚体蛋白, 该蛋白被激活后启动核转位, 在细胞核中发挥其生物学作用。NF- κ B抑制剂 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 被认为是NF- κ B信号转导通路的主要制动器, 能够与细胞质中的NF- κ B特异性结合形成复合物; 而I κ B可以被I κ B激酶 (IKK) 磷酸化, 导致I κ B降解并释放和活化NF- κ B。研究发现乳腺癌细胞中NF- κ B可以与NKILA启动子区域结合来激活其转录活性^[8]。NKILA具有三个稳定发夹结构: hairpin A (nt 322-359)、hairpin B (nt 395-418) 和hairpin C (nt 1121-1216), 分别起到抑制p65核转位、结合NF- κ B/I κ B复合物形成和遮蔽I κ B α 磷酸化位点的作用, 从而协同抑制NF- κ B通路的活化; 并且NKILA也能够炎症激活的乳腺上皮细胞中作为负性调节因子阻止NF- κ B的过度激活。在鼻咽癌、喉癌、直肠癌、黑色素瘤中, 过表达的

NKILA均能够抑制炎症刺激因子 (TNF α 等) 诱导的NF- κ B通路活化, 降低p-I κ B α 蛋白表达水平的同时滞留p65于胞质内, 从而抑制肿瘤的恶性生物学行为^[17-18, 25, 30]。同时这一信号通路也在喉癌细胞的X射线辐射抗性以及肝细胞癌细胞对黄芩素的敏感度中发挥作用^[18, 28]。

上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤细胞常见的形态学转变, 在此过程中编码上皮细胞特异性蛋白 (E-cadherin、Occludins) 基因的转录受到抑制, 并被具有更强连接灵活性的蛋白 (N-cadherin) 取代, 同时角蛋白细胞骨架转化为Vimentin从而导致细胞丧失黏附力并增加运动性, 这在肿瘤的进展和转移中起着重要作用。过表达NKILA可以在诸多肿瘤中降低N-cadherin和Vimentin的表达, 同时上调E-cadherin的表达水平^[14]。进一步研究证实NKILA还可以通过NF- κ B通路对其他EMT关键基因进行调控从而影响上皮间质转化进程。Zhang等^[29]研究发现低表达的NKILA在骨肉瘤中上调NF- κ B下游基因Snail的表达; Snail进一步诱导松解上皮细胞之间的黏着连接, 并且还可能与紧密连接的破坏有关。食管鳞状细胞癌中沉默NKILA能够激活包括CCND1 (cyclin D1)、TWIST1 (twist family bHLH transcription factor 1)、MMP9 (X-linked inhibitor of apoptosis) 和XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) 在内的NF- κ B下游靶基因, 上述靶基因均在肿瘤的生长和转移中起着至关重要的作用^[24]。Luo等^[9]通过实验证实: NKILA的过表达可以显著降低人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 上清液中IL-6 (interleukin 6)、VEGFA (vascular endothelial growth factor A) 以及VEGFR (kinase insert domain receptor) 的蛋白水平, 从而抑制HUVEC细胞的血管新生能力。在舌鳞状细胞癌和肝细胞癌中, NKILA分别对NF- κ B/Slug和NF- κ B/Twist轴进行调控从而发挥其抑癌作用^[27, 32]。除NF- κ B相关信号通路外, IL-11 (interleukin 11) 和EZH2 (enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit) 也可作为NKILA的直接靶标介导其在EMT进程中的作用^[11, 21]。

转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 经典信号途径中, TGF- β 与TGF受体结合后将SMAD复合物转位进入细胞核, 从而诱导一系列EMT调控基因的转录。在肿瘤的早期阶段, TGF- β 经典途径具有相对较高的活性抑制肿瘤发生, 而随着TGF- β 途径的核心因子和肿瘤抑制臂

(tumor-suppressive arm) 的转变逐渐发挥促肿瘤作用。越来越多的证据表明: TGF- β 诱导的EMT在多种类型肿瘤中均依赖于NF- κ B信号通路^[12]。Lu等^[20]研究发现NKILA被TGF- β 诱导上调表达,并且在非小细胞肺癌的早期阶段NKILA具有更高的表达水平,符合TGF- β 在肿瘤中的双重作用。进一步研究证实高表达的NKILA可以抑制EMT进程,这一作用是通过调控NF- κ B下游靶基因Snail表达而实现的;该研究团队还在食管鳞状细胞癌中发现:由TGF- β 诱导而表达提高的NKILA对NF- κ B的另一下游基因MMP14 (matrix metalloproteinase 14) 同样具有调控作用^[23]。

此外, NKILA还可以通过非NF- κ B途径与其他ncRNA或信号通路相互作用行使其功能。在高转移性乳腺癌细胞中, 高表达的miR-103和miR-107可以通过定向去甲腺苷酸化途径降解NKILA的poly A尾来缩短NKILA的半衰期,从而使更多NF- κ B得到激活^[8]。Wang等^[15]研究发现通过转染过表达载体上调NKILA在CSCC细胞中的表达可以降低miR-21水平, 而过表达miR-21能够部分逆转NKILA对于肿瘤细胞增殖和迁移侵袭的促进作用。Lyu等^[31]实验证实: 视网膜母细胞瘤中低表达水平的NKILA可以在一定程度上抑制另一种促癌性lncRNA XIST (X inactive specific transcript) 的恶性生物学作用。神经胶质瘤细胞中异常上调表达的NKILA能够提高HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) 及其他缺氧途径关键蛋白 (VEGFA、GLUT1、p53、LDHA) 的表达, 从而刺激Warburg效应和血管生成; 20(S)-Rg3 (Ginsenoside-Rg3) 可以抑制NKILA表达从而部分逆转其促癌作用^[34]。

3 总结与展望

NF- κ B的活化是多种肿瘤的普遍特征, 其作

为关键因子在肿瘤细胞中调控众多相关基因的表达和功能。LncRNA NKILA的发现, 成功地建立了lncRNA与NF- κ B间的联系, 为肿瘤生物学行为的调控机制提供全新的理论依据和研究方向, 见图1。目前关于NKILA作用机制研究尚处在早期阶段, 如TGF- β 与NF- κ B协同调控NKILA的具体机制尚不明确, NKILA与肿瘤患者治疗后反应的关系也需进一步实验观察。相信随着研究的不断深入, NKILA能够成为肿瘤诊断和治疗的新靶点。

参考文献:

- [1] Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity[J]. EMBO Rep, 2001, 2(11): 986-991.
- [2] 王微娜, 毕永红, 张瑞芹, 等. 消化系统恶性肿瘤中BANCR的表达及调控作用研究[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(2): 145-149. [Wang WN, Bi YH, Zhang RQ, et al. Expression and Regulatory Effects of BANCR in Digestive System Malignancies[J]. Zhong Liu Xue Za Zhi, 2020, 26(2): 145-149.]
- [3] 栗浩然, 王雅莉, 李红娟, 等. lncRNA FAL1通过调控MAPK通路对卵巢癌细胞化疗耐药性的影响及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(4): 333-340. [Li HR, Wang YL, Li HJ, et al. Effect of lncRNA FAL1 on Chemotherapy Resistance of Ovarian Cancer Cells by Regulating MAPK Pathway and Related Mechanism[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2021, 48(4): 333-340.]
- [4] Xue H, Yu P, Wang WZ, et al. The reduced lncRNA NKILA inhibited proliferation and promoted apoptosis of chondrocytes via miR-145/SP1/NF- κ B signaling in human osteoarthritis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(2): 535-548.
- [5] Li QY, Li PR, Su JL, et al. lncRNA NKILA was upregulated in diabetic cardiomyopathy with early prediction values[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(2): 1221-1225.
- [6] Yang YM, Li YH, Ding LL, et al. Regulatory effect of lncRNA NKILA on autophagy induced by sepsis kidney injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(8): 4057.
- [7] Liu Q, Liu Z, Zhou LJ, et al. The long noncoding RNA NKILA protects against myocardial ischaemic injury by enhancing myocardin expression via suppressing the NF- κ B signalling pathway[J]. Exp Cell Res, 2020, 387(2): 111774.
- [8] Liu BD, Sun LJ, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting

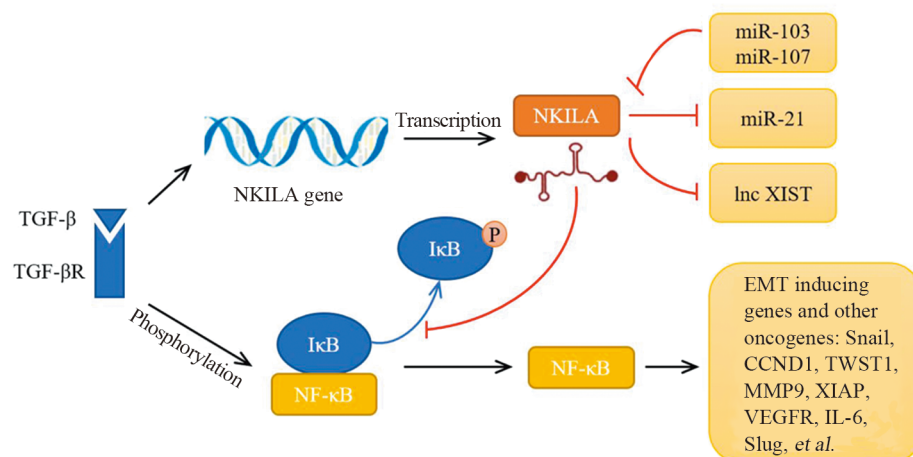


图1 NKILA在肿瘤中的作用机制

Figure 1 Mechanisms of NKILA in cancers

- long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(3): 370-381.
- [9] Luo LH, Rao L, Luo LF, *et al.* Long non-coding RNA NKILA inhibited angiogenesis of breast cancer through NF- κ B/IL-6 signaling pathway[J]. *Microvasc Res*, 2020, 129: 103968.
- [10] Li DM, Zhong M, Su QB, *et al.* Active fraction of Polyrhachisvicina Rogers (AFPR) suppressed breast cancer growth and progression via regulating EGR1/lncRNA-NKILA/NF- κ B axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109616.
- [11] Duan SZ, Chan WK, Oman A, *et al.* NF- κ B/NKILA signaling modulates the anti-cancerous effects of EZH2 inhibition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6182-6192.
- [12] Wu W, Chen F, Cui XY, *et al.* LncRNA NKILA suppresses TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by blocking NF- κ B signaling in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(9): 2213-2224.
- [13] Tibatan MA, ÖnayUçar E. Long non-coding RNA NKILA regulates expression of HSP90 α , NF- κ B and β -catenin proteins in the MCF-7 breast cancer cell line[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5): 4563-4571.
- [14] Wang FP, Jiang XC, Wang P. NF- κ B interaction long non-coding RNA inhibits migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition of cervical cancer cells through inhibiting NF- κ B signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1039-1047.
- [15] Wang J, Zhu Z, Qiu H, *et al.* LncRNA NKILA inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of CSCC cells by downregulating miRNA-21[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 7863-7869.
- [16] 宁佳羽, 包伟晶, 周素娟, 等. LncRNA-MEG3和KLF4在鼻咽癌发生发展中的作用及可能机制[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(3): 234-238. [Ning JY, Bao WJ, Zhou SJ, *et al.* Role and Possible Mechanism of LncRNA-MEG3 and KLF4 in Carcinogenesis and Progression of Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(3): 234-238.]
- [17] Zhang W, Guo QN, Liu GY, *et al.* NKILA represses nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis and metastasis by NF- κ B pathway inhibition[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(8): e1008325.
- [18] Yang T, Li SS, Liu JJ, *et al.* LncRNA-NKILA/NF- κ B feedback loop modulates laryngeal cancer cell proliferation, invasion, and radioresistance[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5): 2048-2063.
- [19] 席婕, 戴皓, 刘晖, 等. LncRNA-NKILA靶向NF- κ B调控喉癌细胞的增殖和侵袭[J]. *医学分子生物学杂志*, 2018, 15(6): 379-383. [Xi J, Dai H, Liu H, *et al.* LncRNA-NKILA Targets NF- κ B Regulates Proliferation and Invasion of Laryngeal Carcinoma Cells[J]. *Yi Xue Fen Zi Sheng Wu Xue Za Zhi*, 2018, 15(6): 379-383.]
- [20] Lu ZL, Li Y, Wang JN, *et al.* Long non-coding RNA NKILA inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer via NF- κ B/Snail pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 54.
- [21] Liu DM, Shi XY. Long non-coding RNA NKILA inhibits proliferation and migration of lung cancer via IL-11/STAT3 signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(7): 2595-2603.
- [22] 胡增涛, 王微娜, 孙东升, 等. 食管鳞状细胞癌中环状RNA的生物学功能与调控机制研究[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(3): 121-124. [Hu ZT, Wang WN, Sun DS, *et al.* Research on the biological function and regulatory mechanism of cyclic RNA in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Lin Chuang Wu Zhen Wu Zhi*, 2020, 33(3): 121-124.]
- [23] Lu ZL, Chen ZL, Li Y, *et al.* TGF- β -induced NKILA inhibits ESCC cell migration and invasion through NF- κ B/MMP14 signaling[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(3-4): 301-313.
- [24] Ke S, Li RC, Meng FK, *et al.* NKILA inhibits NF- κ B signaling and suppresses tumor metastasis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(1): 56-71.
- [25] Tao F, Xu YP, Yang DZ, *et al.* LncRNA NKILA correlates with the malignant status and serves as a tumor-suppressive role in rectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9809-9816.
- [26] Jiang P, Han XT, Zheng YN, *et al.* Long non-coding RNA NKILA serves as a biomarker in the early diagnosis and prognosis of patients with colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 2109-2117.
- [27] Chen RG, Cheng QY, Owusu-Ansah KG, *et al.* NKILA, a prognostic indicator, inhibits tumor metastasis by suppressing NF- κ B/Slug mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3): 495-503.
- [28] Yu XL, Tang W, Yang YC, *et al.* Long noncoding RNA NKILA enhances the anti-cancer effects of baicalein in hepatocellular carcinoma via the regulation of NF- κ B signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 285: 48-58.
- [29] Zhang GD, Li Y, Liao GJ, *et al.* LncRNA NKILA inhibits invasion and migration of osteosarcoma cells via NF- κ B/Snail signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4118-4125.
- [30] Bian DH, Gao C, Bao K, *et al.* The long non-coding RNA NKILA inhibits the invasion-metastasis cascade of malignant melanoma via the regulation of NF- κ B[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(1): 28-40.
- [31] Lyu XM, Ma YQ, Wu F, *et al.* LncRNA NKILA inhibits retinoblastoma by downregulating lncRNA XIST[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(9): 975-979.
- [32] Huang W, Cui XY, Chen JN, *et al.* Long non-coding RNA NKILA inhibits migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells via suppressing epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 62520-62532.
- [33] Hu DY, Zhong T, Dai Q. Long Non-Coding RNA NKILA Reduces Oral Squamous Cell Carcinoma Development Through the NF-KappaB Signaling Pathway[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820960747.
- [34] Chen Z, Li ST, Shen L, *et al.* NF-kappa B interacting long noncoding RNA enhances the Warburg effect and angiogenesis and is associated with decreased survival of patients with gliomas[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 323.

[编辑: 安凤; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

赵俞乔: 查阅文献及撰写论文

刘广麟、王海存、高欣: 指导论文

姜兴明: 论文选题及思路设计

刘浪: 论文修改