

异常表达的 EGFR-AS1 在恶性肿瘤中的作用与机制研究

刘浪, 王微娜, 赵俞乔, 关沧海, 胡增涛, 姜兴明

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 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 200 个核苷酸的 RNA, 参与多种生物学过程, 在表观遗传、转录以及转录后等多个水平调控基因表达进而影响细胞增殖、分化与凋亡。越来越多的证据表明, lncRNA 在各种人类疾病, 尤其是肿瘤发生发展中起到至关重要的作用。其中, lncRNA EGFR-AS1 (EGFR antisense RNA 1) 的异常表达与多种肿瘤的发生发展密切相关。全文对 EGFR-AS1 在不同肿瘤发生发展中的功能与潜在分子机制做一综述。

关键词: 肿瘤; 长链非编码 RNA; EGFR-AS1; 调控机制

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0854-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B011

The Roles of Abnormally Expressed EGFR-AS1 in Malignant Tumors and Its Mechanisms

LIU Lang, WANG Wei-na, ZHAO Yu-qiao, GUAN Cang-hai, HU Zeng-tao, JIANG Xing-ming

(The second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Long non-coding RNA (lncRNA) is a group of RNAs with a length of more than 200 nucleotides. It participates in a variety of biological processes and regulates gene expression at epigenetic, transcriptional and post transcriptional levels, thereby affecting cell proliferation, differentiation and apoptosis. More and more evidence indicate that lncRNA plays important roles in various human diseases, especially in the development of tumors. The abnormal expression of lncRNA EGFR antisense RNA 1 (EGFR-AS1) is closely related to the occurrence and development of various tumors. The functions and underlying molecular mechanisms of EGFR-AS1 in the occurrence and development of different cancers are summarized in this article.

Subject words: carcinoma; long non-coding RNA; EGFR-AS1; regulatory mechanisms

在过去的几十年中, 尽管手术、放化疗以及免疫疗法等治疗方式已经取得巨大的进展, 癌症仍然是全球范围内威胁人类健康的主要疾病^[1-2]。基因突变所导致基因网络和细胞稳态失调是导致癌症的主要原因, 而这种突变通常发生在没有蛋白质编码能力的基因组区域, 突变区域内基因通常转录成非编码 RNA^[3-4]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码

RNA, 通常情况下表达水平低于蛋白质编码基因但却有着较高的表达特异性^[5]。研究表明 lncRNA 能够在表观遗传、转录以及转录后等多个水平调控基因表达并且在细胞增殖、分化、代谢与凋亡等一整套生物进程中发挥重要作用^[6-7]。随着研究的不断深入, lncRNA 在肿瘤中异常表达逐渐受到研究人员的重视, 一些 lncRNA 已用于评价肿瘤患者预后评估并充当早期诊断标志物与治疗靶点^[8-9]。近年的研究发现, lncRNA 表皮生长因子受体反义 RNA1 (epidermal growth factor receptor antisense RNA 1, EGFR-AS1) 在多种肿瘤中表达异常并与肿瘤发生发展密切相关, 能够成为肿瘤潜在的诊断与治疗靶点。本文对 EGFR-AS1 在不同肿瘤中的功能与分子机制进行综

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

通信作者: 姜兴明, 副教授, 硕士研究生导师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 246 号 (150086); E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-04; **修回日期:** 2021-03-12

述,旨在为肿瘤的诊断与治疗提供新的生物标志物。

1 EGFR-AS1 概述

EGFR-AS1 位于染色体 7p11.2, 其转录方向与 *EGFR* 基因相反, 能够转录为长度为 2.81kb 的 lncRNA, 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 具有部分序列互补性。最初由 Petch 博士在外源性沉默 *EGFR* 后应用寡聚脱氧核苷酸阵列扫描发现了 EGFR-AS1 的存在, 鉴于当时没有 lncRNA 的概念, 后续没有予以进一步的深入实验^[10]。近年来的研究发现, EGFR-AS1 在多种肿瘤中存在异常表达, 能够影响肿瘤的恶性进展并调控肿瘤耐药性^[11]。

2 EGFR-AS1 在肿瘤中的作用

2.1 肾细胞癌

肾细胞癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 患者早期没有典型临床症状并缺乏诊断标志物, 确诊时有 1/3 的患者发生转移^[12]。此外, 早期肾癌患者 5 年生存率可达 90% 以上, 而晚期肾癌患者的 5 年生存率则要低得多 (约为 10%)^[13]。Wang 等^[14]通过对 TCGA 数据库与 GEO 数据库中肾细胞癌组织与匹配正常组织分析后发现, lncRNA EGFR-AS1、CTC-327F10.4 和 RP11-142A23.1 的异常高表达最为显著。随后, 40 例匹配的肾细胞癌组织与正常组织的实时定量 PCR (quantitative real time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测结果表明: EGFR-AS1 的异常表达相较于其余两者更为明显 ($P < 0.001$), 并且 EGFR-AS1 表达水平上调与肾细胞癌进展及不良预后密切相关。细胞增殖实验、伤口愈合实验与 Transwell 实验结果显示, 外源性抑制 EGFR-AS1 的表达能够显著抑制肿瘤细胞增殖与侵袭迁移, 而过表达 EGFR-AS1 则能够促进肿瘤细胞增殖、侵袭与迁移。体内实验 (裸鼠移植瘤及转移瘤模式) 结果表明, 敲低 EGFR-AS1 能够在体内抑制肿瘤生长并且减少癌肺转移的数量 ($P < 0.001$)。鉴于 EGFR 与 EGFR-AS1 的序列互补性, 研究人员对于它们的表达水平进行分析后发现: 沉默 *EGFR-AS1* 能够下调肿瘤细胞中 EGFR mRNA 与蛋白的表达, 而过表达 EGFR-AS1

则会使二者表达水平增高。RNA FISH 与 RNA pull-down 实验结果显示, EGFR-AS1 与 EGFR mRNA 二者能够特异性结合进而增强 mRNA 的稳定性。进一步的研究发现, EGFR-AS1 还能够与 RNA 结合蛋白 HuR 相结合进而增强 EGFR mRNA 的稳定性, 从而促进肾细胞癌的恶性进展。抗 VEGF 抗体贝伐单抗/阿瓦斯汀 (the humanized monoclonal antibody bevacizumab/Avastin, BVZ) 与干扰素 α (interferon alpha, IFN- α) 的组合目前已经用于转移性透明肾细胞癌的临床治疗。Renaud 的研究团队发现, EGFR 抑制剂 erlotinib/Tarceva (ERLO) 与 BVZ/IFN- α 联用能够明显降低肿瘤生长、抑制血管生成、减少淋巴管数量并诱导促血管生成及促炎性细胞因子水平降低, 而不同细胞系中 EGFR-AS1 的差异表达则与癌肿对上述三联疗法的敏感性密切相关, 并对患者预后产生影响^[15]。

2.2 口腔鳞状细胞癌

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous-cell carcinoma, OSCC) 是源于头颈部的常见恶性肿瘤; 根据 2018 年全球癌症统计数据, OSCC 约占所有新发癌症病例的 2%、癌症致死病例的 1.9%^[16]。Tan 等^[17]研究发现 EGFR-Q787Q 纯合野生型 (G/G) 的肿瘤细胞对于 EGFR 抑制剂吉非替尼和厄洛替尼的药物敏感性强于杂合型 (G/A), 而杂合型 (G/A) 的药物敏感性又强于纯合型 (A/A); qRT-PCR 实验结果显示: EGFR 抑制剂耐药性越强的肿瘤细胞其 EGFR-AS1 的表达水平越高; 同时 TCGA 数据库的分析结果指出肿瘤组织中 EGFR-AS1 的表达水平高于匹配的正常组织。进一步研究发现: 当使用放线菌素 D 来阻止转录过程后, 相比于具有 (A/A) 基因型的肿瘤细胞, (G/G) 型肿瘤细胞中的 EGFR-AS1 更为稳定, 而在外源性转染 siRNA 抑制 EGFR-AS1 的表达则能够提高 (G/G) 型肿瘤细胞的药物敏感性。深入探究 EGFR-AS1 具体作用机制: EGFR-AS1 能够对 EGFR 四种同工型 (A-D) 的表达产生影响, 即过表达 EGFR-AS1 能够降低同工型 D 的表达, 而同工型 D 的表达水平与肿瘤细胞对于 EGFR 抑制剂的药物敏感性密切相关。体内实验与 qRT-PCR 实验结果显示: 抑制 EGFR-AS1 的表达后小鼠肿瘤中同工型 D 表达水平上调, 对于 EGFR 抑制剂的敏感性增强而过表达 EGFR-AS1 之后的实验结果则与之相反, 且对于

TCGA 数据库的分析结果同样支持上述结论。随后研究人员设计针对 EGFR-AS1 的锁核酸并继续进行动物实验:尾静脉注射 EGFR-AS1 锁核酸能够诱导持续的肿瘤消退;而对照组注射非靶向锁核酸或 EGFR 抑制剂治疗均未发挥作用。上述结果提示 EGFR-AS1 能够驱动 OSCC 对 EGFR 基因成癌。

2.3 食管鳞状细胞癌

食管癌是癌症相关死亡的第六大原因,每年在全球造成约 40 万人死亡,按照组织学类型可分为腺癌与鳞状细胞癌^[18]。亚洲国家中食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是食管癌的主要组织学类型。尽管相应的诊断与治疗手段已取得进展,但患者预后仍然很差,5 年生存率不足 25%^[19]。Feng 等^[20]对 56 例 ESCC 组织与匹配的癌旁正常组织进行 PCR 检测后发现,EGFR-AS1 在 ESCC 中显著过表达($P<0.05$),并且与远处转移及不良预后密切相关。细胞实验结果显示,外源性上调 EGFR-AS1 的表达能够促进 ESCC 细胞 KYSE-30 与 EC109 的侵袭与迁移能力($P<0.05$)。对 EGFR-AS1 在 ESCC 中作用机制的进一步研究表明,EGFR-AS1 与 miR-145 以及 miR-145 与 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 (Rho associated coiled coil forming protein kinase 1, ROCK1)之间存在结合位点,并且过表达 EGFR-AS1 能够诱导 miR-145 表达下调而过表达 miR-145 则能够抑制 ROCK1 的表达。此外,挽救实验与双荧光素酶报告实验证实:EGFR-AS1 在 ESCC 中通过与 miR-145 结合而上调 ROCK1 的表达发挥其促癌作用。

2.4 胃癌

胃癌是起源于胃黏膜的恶性肿瘤,在所有肿瘤中发病率居第 5 位,死亡率居第 3 位^[21]。由于早期缺乏典型临床症状,大多数患者确诊时已处于疾病晚期并且预后较差^[22]。Hu 等^[23]通过 qRT-PCR 对 58 例胃癌样本组织进行检测后发现,胃癌组织中 EGFR-AS1 呈显著过表达并且其表达水平与肿瘤大小密切相关。CCK-8 实验、集落形成实验与 EdU 染色实验证实:沉默 EGFR-AS1 表达能够显著抑制肿瘤细胞的增殖能力。动物实验结果同样表明,外源性敲减 EGFR-AS1 表达能够抑制裸鼠体内肿瘤的生长。数据库分析结果指出胃癌中 EGFR 与 EGFR-AS1 的表达呈正相关,并且 58 例胃癌患者组织样本的 qRT-

PCR 检测结果也显示两者表达呈正相关。此外,Western blot 实验结果显示,与 EGFR-AS1 低表达组患者相比,高表达组患者的 EGFR 蛋白表达水平更高($P<0.05$)。沉默 EGFR-AS1 能够抑制肿瘤细胞中 EGFR 与 PI3K 的磷酸化过程,提示 EGFR-AS1 能够通过激活 EGFR 依赖的 PI3K/AKT 途径促进肿瘤细胞增殖;使用 RNA 合成抑制剂处理肿瘤细胞后通过 qRT-PCR 对 EGFR mRNA 表达进行检测,结果显示敲低 EGFR-AS1 能够降低 EGFR mRNA 的稳定性。综上所述,长链非编码 RNA EGFR-AS1 能够通过增加 EGFR mRNA 的稳定性并促进其表达,进而激活 PI3K/AKT 途径来推动胃癌的恶性进展。

2.5 肝细胞癌

肝细胞癌占全球原发性肝癌的 80% 以上,位居癌症相关死亡原因第四位^[24]。由于传染性危险因素、医疗资源配置以及早期检测及治疗能力的不同,肝细胞癌的发病率和死亡率存在较大差异;约有 85% 的肝细胞癌病例发生在发展中国家,尤其以东亚及撒哈拉以南非洲为著^[25]。研究表明 EGFR 的表达与激活均受到生长因素受体(growth hormone receptor, GHR)途径的调控^[26];Qi 等^[27]发现 GHR 表达受阻能够在体内与体外降低 EGFR-AS1 与 EGFR 的表达水平;qRT-PCR 与 Western blot 实验结果证实,肝细胞癌中 EGFR-AS1 与 EGFR 表达均显著上调,且 EGFR-AS1 表达水平与门静脉血栓形成、淋巴结转移及患者术后生存率密切相关。细胞实验结果显示:沉默 EGFR-AS1 能够诱导 EGFR 表达水平降低并抑制肿瘤细胞的增殖与迁移能力($P<0.05$)。此外,转染 siRNA 抑制 EGFR-AS1 的表达能够导致 S 期细胞比例减少且 G₂ 期细胞比例增高,而过表达 EGFR-AS1 则能够诱导肿瘤细胞凋亡增加。Western blot 实验结果表明,外源性抑制 EGFR-AS1 的表达能够诱导 E-钙黏蛋白表达上调与 N-钙黏蛋白表达下调($P<0.05$),这提示 EGFR-AS1 能够影响肝细胞癌的上皮间质转化过程。

2.6 胶质瘤

胶质瘤是一种高度异质性且治疗难度高的脑肿瘤,起源于中枢神经系统的神经胶质细胞^[28]。目前,手术切除辅以放疗与化疗是胶质瘤的主要治疗手段,但由于胶质瘤的高侵袭性与放化疗耐药性往往会导致复发^[29]。Dong 的研究团队对人正常星形胶质

细胞与胶质瘤细胞进行 qRT-PCR 检测后发现胶质瘤中 EGFR-AS1 表达水平显著上调 ($P<0.001$)^[30]。细胞实验结果显示, 敲低 EGFR-AS1 的表达能够抑制肿瘤细胞增殖、减少肿瘤细胞迁移与侵袭的数量并诱导细胞凋亡发生。进一步研究发现: 沉默 EGFR-AS1 能够降低转移相关信号 (N-钙黏蛋白和波形蛋白) 与抗凋亡分子 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 同时诱导促凋亡分子 (Bax、裂解的 Caspase-3 和 DNA 修复酶 PARP) 表达上调; qRT-PCR 与 Western blot 实验证实: 敲低 EGFR-AS1 能够抑制肿瘤细胞中 EGFR mRNA 与蛋白质的表达。上述实验表明 EGFR-AS1 能够通过调节 EGFR 的表达进而促进胶质瘤的进展。此外, 双荧光素酶报告实验与挽救实验结果显示, EGFR-AS1 在胶质瘤中的促癌作用还能够通过内源性海绵吸附 miR-133b 进而上调致癌基因 *RACK1* 的表达来实现。

2.7 膀胱癌

膀胱癌是一种常见的恶性肿瘤, 男性发病率是女性的 4 倍。2018 年全球膀胱癌新发病例约占所有癌症新发病例的 3%^[31]。Yuan 等^[32]通过进行 qRT-PCR 与配对 *t* 检验, 测量并比较膀胱癌肿瘤组织与癌旁正常组织中 EGFR-AS1 与 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 2 (ROCK2) 的表达后发现, EGFR-AS1 与 ROCK2 在肿瘤组织中呈过表达, 两者表达水平呈正相关, 且 EGFR-AS1 高表达组患者 5 年生存率更差。Transwell 实验证实: EGFR-AS1 与 ROCK2 的过表达促进了肿瘤细胞的侵袭与迁移; 生物信息学分析结果显示 miR-381 可以与 EGFR-AS1 形成碱基配对, 并且 ROCK2 是 miR-381 的下游靶标, 双荧光素酶报告实验证实这一结果。进一步的实验发现: 过表达 EGFR-AS1 能够诱导 ROCK2 mRNA 与蛋白表达水平上调, 而 miR-381 过表达则能够抑制 ROCK2 的表达并减弱 EGFR-AS1 过表达发挥的促癌作用。综上, EGFR-AS1 在膀胱癌中过表达并能够通过海绵吸附 miR-381 进而上调 ROCK2 的表达来促进肿瘤细胞的侵袭与迁移。

2.8 非小细胞肺癌

每年约有 181 万人死于肺癌, 肺癌成为全球范围内癌症致死的首要原因^[33]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是最常见的肺癌类型, 约占所有肺癌病例的 80%, 并且由于缺乏早期

症状, 患者确诊时肿瘤往往已经发生转移^[34]。Qi 等^[36]通过对 87 例 NSCLC 患者组织进行 qRT-PCR 检测后发现, EGFR-AS1 在肿瘤组织中表达水平显著下调 ($P<0.05$), 且其表达水平与吸烟状态及肿瘤直径相关。MTT 实验、集落形成实验、TUNEL 实验及 Transwell 实验结果显示, 过表达 EGFR-AS1 能够抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭迁移能力, 并诱导细胞凋亡发生。此外, 成球实验结果表明 EGFR-AS1 过表达细胞显示出较低的肿瘤细胞干性 ($P<0.01$)。动物实验结果证实: 与对照组相比, EGFR-AS1 高表达组肿瘤生长明显受到抑制。对机制的进一步研究提示: 缺氧诱导因子 2A (hypoxia-inducible factor 2A, HIF2A) 能够与叉头框蛋白 3 (forkhead box protein 3, FOXF3) 结合并增强 FOXF3 启动子活性, 而 EGFR-AS1 能够抑制 HIF2A 启动子和 FOXF3 启动子的活性进而在 NSCLC 中发挥其抑癌作用。研究表明, FOXF3 能够刺激 NSCLC 中的 Wnt/ β -catenin 信号传导途径进而诱导上皮间充质转化^[35]。此外, Xu 的研究团队发现 EGFR-AS1 在晚期非小细胞肺癌患者肿瘤与血液中表达水平显著增高并且过表达患者预后表现更差^[37]。对其机制的进一步研究发现, 过表达的 EGFR-AS1 能够抑制 miR-223 的表达进而激活 IGF1R/AKT/PI3K 信号通路, 从而发挥其促进化疗耐药的作用。

2.9 结直肠癌

Atef 等^[38]利用 qRT-PCR 对 130 例结直肠癌患者的肿瘤组织和对应正常组织的定量检测发现, EGFR-AS1 显著高表达。临床数据分析显示, EGFR-AS1 过表达水平与肿瘤大小、癌肿侵犯深度及淋巴结转移密切相关; 并且表达水平越高, 患者预后越差。进一步研究发现, miR-133b 在结直肠癌患者组织中呈低表达。对 EGFR-AS1 和 miR-133b 在结直肠癌患者组织中的表达以及临床病理相关性研究发现: EGFR-AS1 的上调伴随着 miR-133b 的下调且与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移及血管侵犯相关。Cox 风险比例回归模型分析显示: EGFR-AS1 和 miR-133b 均可作为独立的预后评估因子。上述实验研究提示, EGFR-AS1 在结直肠癌的发生发展过程中起到了重要的调控作用且有可能成为潜在的治疗靶点及临床预后评估的生物学标志物, 这一过程中具体的信号通路调控机制则有待后续研究。

3 总结与展望

近年来,随着研究的不断深入,lncRNA 已被发现参与调控多种肿瘤的发生发展过程并且其作用机制也逐渐被解析。EGFR-AS1 作为 lncRNA 中的一员,能够充当竞争性内源 RNA 发挥吸附作用,通过影响 EGFR 的表达及 mRNA 稳定性等方式对多种肿瘤的增殖、侵袭迁移与抗凋亡都有不同程度的影响并发挥重要作用;此外,EGFR-AS1 还被发现与肿瘤耐药密切相关。随着对 EGFR-AS1 研究的进一步深入,其在肿瘤中的作用与机制将得到更加透彻、更加全面的阐明,能够在分子水平为肿瘤诊断、治疗及预后评估提供新的思路与方法。

参考文献:

- [1] Ma YX, Zhang JM, Wen LX, et al. Membrane-lipid associated lncRNA: a new regulator in cancer signaling[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 27–29.
- [2] Feretzaki M, Pospisilova M, Valador Fernandes R, et al. RAD51-dependent recruitment of TERRA lncRNA to telomeres through R-loops [J]. *Nature*, 2020, 587(7833): 303–308.
- [3] Qian X, Zhao J, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches[J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(1): 33–52.
- [4] Uroda T, Anastasakou E, Rossi A, et al. Conserved pseudoknots in lncRNA MEG3 are essential for stimulation of the p53 pathway[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(5): 982–995.
- [5] Chen X, Sun YZ, Guan NN, et al. Computational models for lncRNA function prediction and functional similarity calculation[J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18(1): 58–82.
- [6] 刘帅臣, 李玉明. 肿瘤相关长链非编码 RNA FEZF1-AS1 的调控作用研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(12): 1075–1079.
Liu SC, Li YM. Regulatory role of tumor associated long non coding RNA FEZF1-AS1[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(12): 1075–1079.
- [7] Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419.
- [8] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393–407.
- [9] 王微娜, 毕永红, 张瑞芹, 等. 消化系统恶性肿瘤中 BANC1 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 BANC1 in digestive system malignancies [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(2): 145–149.
- [10] Nath A, Lau EYT, Lee AM, et al. Discovering long non-coding RNA predictors of anticancer drug sensitivity beyond protein-coding genes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(44): 22020–22029.
- [11] Zhang GX, Lan YJ, Xie AM, et al. Comprehensive analysis of long noncoding RNA (lncRNA)-chromatin interactions reveals lncRNA functions dependent on binding diverse regulatory elements[J]. *Biol Chem*, 2019, 294(43): 15613–15622.
- [12] Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3): 471–483.
- [13] Linehan WM, Ricketts CJ. The cancer genome atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(9): 539–552.
- [14] Wang A, Bao Y, Wu Z, et al. Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 154.
- [15] Grépin R, Guyot M, Dumond A, et al. The combination of bevacizumab/Avastin and erlotinib/Tarceva is relevant for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: the role of a synonymous mutation of the EGFR receptor[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1107–1121.
- [16] Fakhry C, Blackford AL, Neuner G, et al. Association of oral Human papillomavirus DNA persistence with cancer progression after primary treatment for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 985–992.
- [17] Tan DSW, Chong FT, Leong HS, et al. Long noncoding RNA EGFR-AS1 mediates epidermal growth factor receptor addiction and modulates treatment response in squamous cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1167–1175.
- [18] Minashi K, Nihei K, Mizusawa J, et al. Efficacy of endoscopic resection and selective chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 382–390.
- [19] Xu YW, Peng YH, Xu LY, et al. Autoantibodies: Potential clinical applications in early detection of esophageal squamous cell carcinoma and esophagogastric junction adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(34):

- 5049–5068.
- [20] Feng Z, Li X, Qiu ML, et al. LncRNA EGFR-AS1 upregulates ROCK1 by sponging miR-145 to promote esophageal squamous cell carcinoma cell invasion and migration[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(1): 66–71.
 - [21] 郭娟, 王茂勋, 王赛琪, 等. 胃癌相关新型肿瘤标志物的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(7): 638–643.
Guo J, Wang MX, Wang SQ, et al. Research progress of new tumor markers related to gastric cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2020, 26(7): 638–643.
 - [22] Ho SWT, Tan P. Dissection of gastric cancer heterogeneity for precision oncology [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110 (11): 3405–3414.
 - [23] Hu JJ, Qian YY, Peng LP, et al. Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell proliferation by increasing EGFR mRNA stability in gastric cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 322–334.
 - [24] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450–1462.
 - [25] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (2): 477–491.
 - [26] Zerrad-Saadi A, Lambert-Blot M, Mitchell C, et al. GH receptor plays a major role in liver regeneration through the control of EGFR and ERK1/2 activation [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7): 2731–2741.
 - [27] Qi HL, Li CS, Qian CW, et al. The long noncoding RNA, EGFR-AS1, a target of GHR, increases the expression of EGFR in hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 1079–1089.
 - [28] Peng ZX, Liu CH, Wu MH. New insights into long non-coding RNAs and their roles in glioma [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 61.
 - [29] Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid[J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 654–658.
 - [30] Dong ZQ, Guo ZY, Xie J, et al. The lncRNA EGFR-AS1 is linked to migration, invasion and apoptosis in glioma cells by targeting miR-133b/RACK1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109292.
 - [31] 赵俞乔, 史文广, 何日升, 等. 核内小 RNA 宿主基因 14 在肿瘤中的表达及其调控作用 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(8): 866–869.
Zhao YQ, Shi WG, He RS, et al. Expression and regulation of nuclear small RNA host gene 14 in tumor [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2020, 49(8): 866–869.
 - [32] Yuan SX, Luan XH, Chen HX, et al. Long non-coding RNA EGFR-AS1 sponges micorRNA-381 to upregulate ROCK2 in bladder cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19 (3): 1899–1905.
 - [33] Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer; a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764–774.
 - [34] Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 46: 100644.
 - [35] Yang SC, Liu Y, Li MY, et al. FOXP3 promotes tumor growth and metastasis by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 124.
 - [36] Qi HL, Wang SS, Wu JK, et al. EGFR-AS1/HIF2A regulates the expression of FOXP3 to impact the cancer stemness of smoking-related non-small cell lung cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1–16.
 - [37] Xu YH, Tu JR, Zhao TT, et al. Overexpression of lncRNA EGFR-AS1 is associated with a poor prognosis and promotes chemotherapy resistance in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 295–305.
 - [38] Atef MM, Amer AL, Hafez YM, et al. Long non-coding RNA EGFR-AS1 in colorectal cancer; a potential factor in tumorigenesis and survival via miRNA-133b sponge and EGFR/STAT3 axis regulation [J]. *Br J Biomed Sci*, 2020 Nov 19.[Epub ahead of print]