

哮喘大鼠肺组织 5-脂氧合酶 mRNA, 15-脂氧合酶 mRNA 表达失衡

陈泗虎 革丽莎 王小明 李昌崇

摘要 **目的** 观察哮喘大鼠肺组织中 5-LO 和 15-LO 的表达情况,与血清 IgE、LXA₄ 之间的关系,以及地塞米松对其表达的影响,明确哮喘大鼠肺组织中是否存在 5-LO mRNA、15-LO mRNA 表达失衡,并探讨其在哮喘病理生理中的意义。**方法** 将 21 只雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠随机分为 3 组,即正常对照组、哮喘组和地塞米松组,每组各 7 只。采用鸡卵清白蛋白 (OVA) 致敏、激发,建立支气管哮喘大鼠气道炎症模型,RT-PCR 法检测各组大鼠肺组织 5-LO mRNA、15-LO mRNA 表达水平;酶联免疫吸附实验 (ELISA) 测定血清脂氧素 A₄ (lipoxin A₄, LXA₄) 及 OVA 特异性 IgE 蛋白含量。**结果** 5-LO mRNA 在哮喘组 (1.47 ± 0.25) 明显高于正常对照组 (0.46 ± 0.13),15-LO mRNA 在哮喘组 (0.63 ± 0.17) 明显低于正常对照组 (1.08 ± 0.39), P 均 < 0.01 。地塞米松干预后 5-LO mRNA (0.62 ± 0.14)、15-LO mRNA (0.96 ± 0.24) 出现回复性调节,与哮喘组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与正常对照组比较,差异无统计学意义。IgE 在哮喘组 ($86.36 \pm 2.32 \text{ nmol/ml}$) 较正常对照组 ($13.06 \pm 2.23 \text{ nmol/ml}$) 明显升高 ($P < 0.01$),地塞米松干预后为 $44.48 \pm 4.03 \text{ nmol/ml}$,较哮喘组明显下降 ($P < 0.01$)。LXA₄ 在哮喘组 ($478.04 \pm 89.73 \text{ nmol/L}$) 较正常对照组 ($382.68 \pm 75.65 \text{ nmol/L}$) 和地塞米松组 ($393.68 \pm 229.04 \text{ nmol/L}$) 有上升趋势,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关性研究发现,5-LO mRNA 水平与血清 IgE 含量呈显著正相关 ($r = 0.793, P < 0.001$);15-LO mRNA 水平与血清 IgE 含量呈负相关 ($r = -0.604, P < 0.005$),且受 5-LO 的影响;LXA₄ 与血清 IgE 含量无显著相关性。当 5-LO mRNA/15-LO mRNA < 1 时,LXA₄ 与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 呈正相关 ($r = 0.619, P < 0.05$);而当 5-LO mRNA/15-LO mRNA > 1 时,LXA₄ 与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 呈显著负相关 ($r = -0.879, P < 0.01$)。**结论** 在支气管哮喘大鼠肺组织中存在 5-LO、15-LO 表达失衡,这是导致高 IgE 水平以及脂氧素合成障碍的重要原因。地塞米松的抗炎作用部分通过调节 5-LO、15-LO 表达平衡实现。15-LO 对 IgE 有负调节作用,可能与 LXA₄ 无关。

关键词 5-脂氧合酶 15-脂氧合酶 支气管哮喘 过敏性炎症 脂氧素

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.010

Imbalance of 5-Lipoxygenase, 15-Lipoxygenase in Lung of Asthmatic Rats. Chen Sihui, Ge Lisha, Wang Xiaoming, et al. Department of Pediatric the Second Affiliated Hospital and Yu Ying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325017, China

Abstract **Objective** To investigate the expression of 5-lipoxygenase, 15-lipoxygenase in lung of asthmatic rats, and how dexamethasone effected it, and study the relationship between 5-lipoxygenase, 15-lipoxygenase and allergy. **Methods** Twenty-seven male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups, including the control group, asthma group, and dexamethasone (DXM) group. Asthma model rats were established by sensitization and challenging with ovalbumin. The production of 5-LO, 15-LO mRNA in lung tissue were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The production of LXA₄ and OVA-specific IgE in Serum were measured by ELISA. **Results** The levels of 5-LO mRNA in the asthma group were higher than those of the control group, while DXM decreased the expression of 5-LO mRNA. On the contrary, the levels of 15-LO mRNA in the asthma group were lower than those of the control group, and DXM increased the expression of 15-LO mRNA. The correlative analysis showed that there were significantly positive correlations between IgE and 5-LO mRNA, which was opposite to IgE and 15-LO mRNA. There was no relationship between LXA₄ and IgE. The scatter graph of LXA₄ and 5-LO mRNA/15-LO mRNA indicated that when 5-LO mRNA/15-LO mRNA was in one point, the LXA₄ got maximum. **Conclusion** The Imbalance of 5-lipoxygenase, 15-lipoxygenase in lung of asthmatic rats is an important mechanism of bronchial asthma. DXM exerts some of its beneficial effects by adjusting the balance of 5-lipoxygenase, 15-lipoxygenase in lung of asthmatic rats. 15-LO may exert some beneficial effects in asthma, which is independent to

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973232)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童急诊科(陈泗虎、革丽莎),儿童呼吸科(王小明、李昌崇)

通讯作者:李昌崇,电子信箱:wzlicch@21cn.com

LXA₄. The Imbalance of 5 - lipoxygenase, 15 - lipoxygenase is bad to product LXA₄, which has maximum only when 5 - LO, 15 - LO achieve to Appropriate ratio.

Key words 5 - Lipoxygenase; 15 - Lipoxygenase; Bronchial asthma; Allergic inflammation; Lipoxin

5 - 脂氧合酶(5 - lipoxygenase, 5 - LO)和15 - 脂氧合酶(15 - lipoxygenase, 15 - LO)是花生四烯酸代谢中关键的脂质过氧化物酶。一方面,5 - LO催化花生四烯酸生成半胱氨酰白三烯,引起气道平滑肌收缩、气道黏液分泌增加、黏膜水肿、炎性细胞聚集及促进慢性哮喘患者的气道重塑^[1]。另一方面,15 - LO和5 - LO通过跨细胞作用共同参与脂氧素(lipoxins, LXs,包括LXA₄、LXB₄及其衍生物)的合成,在体内起广泛的抗炎促消退作用^[2,3]。目前认为,脂氧素的合成不足是哮喘气道炎症持续存在的重要原因^[4,5];因而,推测5 - LO,15 - LO表达失衡是导致脂氧素合成障碍,以及哮喘不同阶段病理生理改变的重要因素。本研究通过观察5 - LO,15 - LO在幼年哮喘大鼠肺组织中的表达情况,以及与IgE、LXA₄之间的关系,探讨它们在哮喘病理生理改变中的意义。

材料与方法

1. 材料:(1)实验动物:健康SD(Sprague - Dawley)雄性大鼠,二级,4~6周龄,共21只,体重(105 ± 20)g,温州医学院实验动物中心提供。(2)主要药品与试剂:鸡卵清白蛋白(OVA)、琼脂糖(美国Sigma公司),氢氧化铝[将NaOH和AlCl₃按摩尔比3:1混合,产生Al(OH)₃沉淀,用三蒸水充分洗涤,适量生理盐水混合后高压灭菌],地塞米松磷酸钠注射液(浙江仙居制药1ml:5mg,批号09072911)。大鼠LXA₄ ELISA试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);大鼠卵白蛋白特异性IgE ELISA试剂盒(美国R&D公司),Trizol试剂(美国Invitrogen公司);反转录酶、PCR试剂(天根生化科技有限公司);PCR引物:由上海生工生物工程有限公司合成。(3)实验仪器:高速冷冻离心机(德国Hettich公司),UV - 2800型紫外可见分光光度计(美国UNICO公司),Bio - Tek酶标仪(ELX808IU,美国),PCR仪(德国Biometra公司),凝胶成像系统(Biosens SC645,日本)。

2. 动物模型制备与分组:随机将21只SD大鼠分为3组:正常对照组($n=7$)、哮喘模型组($n=7$)、地塞米松组(DXM组, $n=7$)。哮喘模型制备参照文献^[6]:分别于第1天和第8天腹腔注射OVA/Al(OH)₃混合液1.5ml[内含OVA 1mg,Al(OH)₃ 100mg],第15天始连续3天定时定点给予1%OVA雾

化吸入,每次30min。DXM组于每次雾化激发前1h,予地塞米松磷酸钠注射液0.5mg/kg腹腔注射。正常对照组和哮喘组均以等量0.9%氯化钠注射液替代。

3. 标本留取:末次激发后12h内,10%水合氯醛4ml/kg腹腔注射麻醉。腹主动脉取血7ml,4℃凝固,2000r/min离心10min,取上层血清分装,-70℃保存,用于ELISA检测。取右肺中叶肺组织约50mg,液氮速冻后-70℃保存,行RT - PCR检测。

4. ELISA法检测血清LXA₄、OVA特异性IgE含量:操作严格按试剂盒说明进行。最后使用Bio - Tek酶标仪测量450nm波长吸光度。

5. RT - PCR检测肺组织5 - LO mRNA、15 - LO mRNA水平:Genebank上检索大鼠 β - actin和5 - LO cDNA,15 - LO cDNA序列,借助Primer Premier 5.0生物软件设计它们各自特异的引物序列,委托上海生工生物技术有限公司合成。内参照 β - actin引物:上游引物为5' - GCCAACCCTGAAAAGATG - 3',下游引物为5' - CCAGGACAGAGCCACCAAT - 3',PCR产物701 bp。5 - LO引物:上游引物为5' - GCGT - TCAAGTGACTTCCATATC - 3',下游引物为5' - GG - GATGTCCTCGGTGTTGT - 3',PCR产物336bp。15 - LO引物:上游引物为5' - GGCTGAGGTCTTTTGCTG - 3',下游引物为5' - CGCTGTTGGAATCCTGTCT - 3',PCR产物长度为363 bp。采用Trizol一步法抽提肺组织总RNA,紫外分光光度计上测RNA的A₂₆₀和A₂₈₀值,计算RNA浓度,评价其纯度(A₂₆₀/A₂₈₀比值为1.8~2.0表明所提RNA有较好的纯度)。取1g/L总RNA 2 μ l进行反转录。以5 μ l反转录产物为模板,加入特异性引物和PCR反应体系,进行聚合酶链反应。15 - LO反应参数:94℃变性60s,退火30s,72℃延伸30s,退火温度58.6℃,最适循环数36。5 - LO反应参数:94℃变性60s,退火30s,72℃延伸30s,退火温度61.0℃,最适循环数36。 β - actin退火温度分别为58.6℃和61.0℃。最后,取PCR产物各5 μ l,15g/L琼脂糖凝胶电泳分离鉴定,凝胶成像分析系统扫描后使用Gel - pro32软件进行图象分析,计算目标基因RT - PCR产物荧光强度与 β - actin产物荧光强度比值,作为目标基因mRNA的相对表达量。

6. 统计学方法:全部资料应用SPSS 10.0统计学

软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组比较采用单因素方差分析。两两比较, 方差齐性者采用 *LSD* 检验; 方差不齐性者采用 *Dunnett'*T3 检验。两变量的相关分别采用 *Pearson* 相关分析和偏相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 光镜下肺组织病理改变: 哮喘组支气管、肺组织血管周围、肺间质及肺泡腔内可见大量炎性反应细胞, 以嗜酸性粒细胞和肺泡巨噬细胞为主; 支气管黏膜下水肿, 黏膜皱褶增多, 部分黏膜上皮细胞脱落, 可见气道黏液栓。DXM 组支气管肺组织炎性反应细胞浸润明显减轻, 正常对照组未见异常表现。

2. 各组大鼠肺组织 5-LO mRNA 和 15-LO mRNA 水平: 与正常对照组比较, 哮喘组大鼠肺组织 5-LO mRNA 水平显著上调, 15-LO mRNA 水平下降; 5-LO mRNA/15-LO mRNA 比值升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。地塞米松组较哮喘组, 5-LO mRNA 水平下降 ($P < 0.01$), 15-LO mRNA 水平上升 ($P < 0.05$), 5-LO mRNA/15-LO mRNA 比值下降 ($P < 0.01$)。5-LO mRNA、15-LO mRNA 水平及 5-LO mRNA/15-LO mRNA 比值在地塞米松组与正常对照组比较, 差异无统计学意义, 详见图 1、图 2 及表 1。

表 1 各组大鼠肺组织 15-LO mRNA 和 5-LO mRNA 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	5-LO mRNA	15-LO mRNA	5-LO mRNA/15-LO mRNA
正常对照组	7	0.46 ± 0.13	1.08 ± 0.39	0.49 ± 0.23
哮喘组	7	1.47 ± 0.25 *	0.63 ± 0.17 *	2.56 ± 1.03 *
地塞米松组	7	0.62 ± 0.14 ^{##}	0.96 ± 0.24 [#]	0.67 ± 0.21 [#]
<i>F</i>		59.947	4.879	23.676
<i>P</i>		<0.01	<0.03	<0.01

与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与哮喘组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3. 血浆 LXA₄ 和 OVA 特异性 IgE 蛋白水平: 哮喘组血清 LXA₄ 水平较正常对照组和地塞米松组升高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清 OVA-IgE 含量在哮喘组明显升高, 地塞米松干预后下降, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.01)。详见表 2。

4. IgE 相关性分析: 各组大鼠血浆 IgE 与肺组织 5-LO mRNA ($r = 0.879$, $P < 0.01$, 图 3), 以及 15-LO mRNA ($r = -0.604$, $P < 0.05$, 图 4) 均呈相关关系。当排除 15-LO mRNA 影响后, 5-LO mRNA 与 IgE 呈显著相关 ($r = 0.814$, $P < 0.01$); 而当排除 5-LO mRNA 影响后, 15-LO mRNA 与 IgE 无相关关系 ($r = -0.248$, $P > 0.05$)。各组大鼠血浆 IgE 水平与

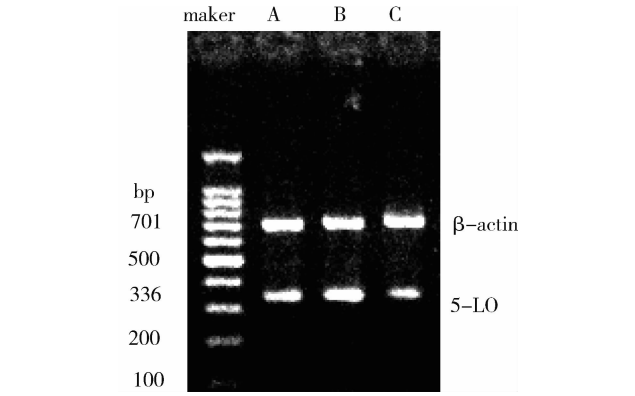


图 1 各组大鼠肺组织 5-LO mRNA 表达
A. 正常对照组; B. 哮喘组; C. DXM 组

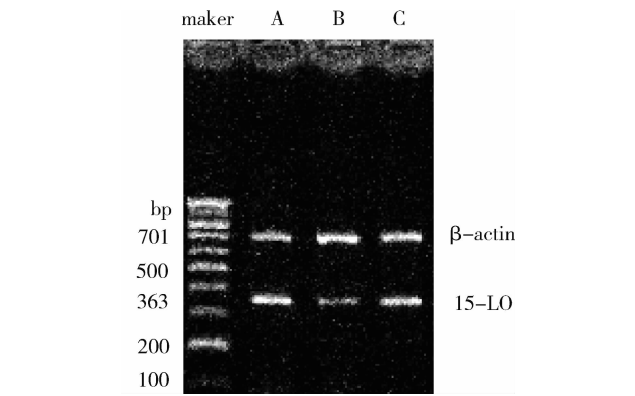


图 2 各组大鼠肺组织 15-LO mRNA 表达
A. 正常对照组; B. 哮喘组; C. DXM 组

表 2 各组大鼠血浆中 LXA₄ 和 OVA 特异性 IgE 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LXA ₄ (nmol/L)	OVA-IgE (ng/ml)
正常对照组	7	382.68 ± 75.65	13.06 ± 2.23
哮喘组	7	478.04 ± 89.73	86.36 ± 2.32 *
地塞米松组	7	393.68 ± 229.04	44.48 ± 4.03 [#]
<i>F</i>		0.863	1120.99
<i>P</i>		>0.05	<0.01

与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与哮喘组比较, [#] $P < 0.01$

血浆 LXA₄ 水平之间无显著相关性 ($r = 0.267$, $P = 0.243$)。

5. 脂氧合酶与 LXA₄ 水平之间的关系: 当 5-LO

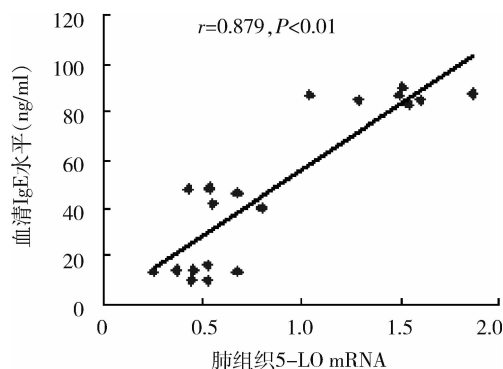


图3 大鼠血浆 IgE 与肺组织 5-LO mRNA 相关性

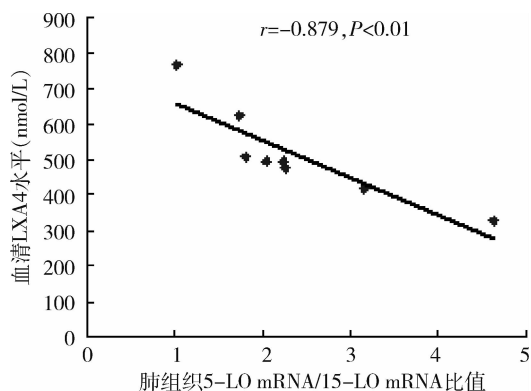


图6 LXA4 与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 相关性

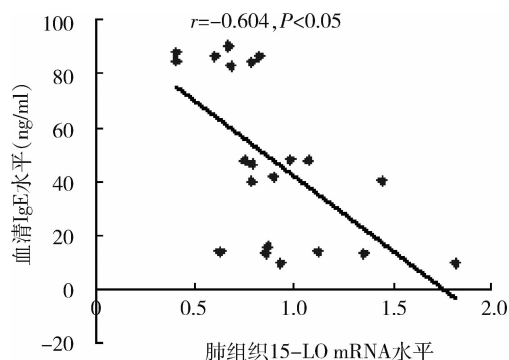


图4 大鼠血浆 IgE 与肺组织 15-LO mRNA 相关性

mRNA/15-LO mRNA 比值 <1 时, LXA4 水平与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 呈显著正相关 ($r=0.619$, $P<0.05$, 图 5), 当 5-LO mRNA/15-LO mRNA 比值 >1 时, LXA4 水平与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 呈显著正负相关 ($r=-0.879$, $P<0.01$, 图 6)。

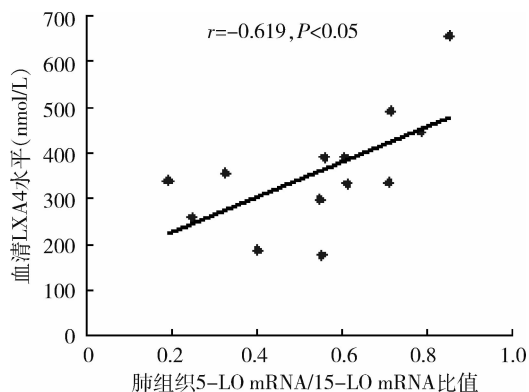


图5 LXA4 与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 相关性

讨 论

支气管哮喘是由多种细胞, 包括炎性细胞(嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等)、气道结构细胞(气道平滑肌细胞和上皮细胞等)和细胞

组分参与的气道慢性炎症性疾病^[7]。其发病机制复杂, 涉及细胞因子、靶细胞、炎症介质等各个方面, 但总的来说, 是机体内环境稳态被打破而难以恢复的过程。近年来, 花生四烯酸代谢产物半胱氨酰白三烯和脂氧素生成失衡受到关注, 但对其中的机制研究甚少^[8]。脂氧素是人体内源性产生的抗炎促消退物质, 能拮抗白三烯引起的炎症浸润和气道收缩, 被誉为白三烯的天然拮抗剂^[9]。目前研究显示, 半胱氨酰白三烯主要通过 5-LO 代谢途径生成; 而脂氧素需要通过 15-LO 和 5-LO 的共同作用产生^[2,3]。因而推测哮喘患者体内存在 5-LO 和 15-LO 的表达失衡。Wu 等^[10]通过对正常以及轻、中、重度哮喘患者的研究发现, 随着哮喘程度的不断加重, 患者白细胞 15-LO mRNA 的表达和血清 LXA₄ 水平逐渐下降; 5-LO mRNA 及血清 LTB₄、LTC₄、IL-5、IL-8 其表达逐渐升高, 体现了哮喘患者中这种失衡的存在。但是, 两者在哮喘动物模型中的表达情况还不清楚, 15-LO 和 5-LO 表达失衡对 LXA₄ 合成的影响研究极少。

本研究采用 PCR 法检测哮喘大鼠肺组织 5-LO、15-LO 表达水平, 结果表明, 与正常对照组比较, 哮喘组大鼠肺组织 5-LO mRNA 水平升高, 15-LO mRNA 水平下降; 5-LO mRNA/15-LO mRNA 比值升高, 差异有统计学意义 (P 均 <0.01); 证实了在大鼠哮喘模型中也存在 5-LO、15-LO 表达失衡。糖皮质激素是哮喘治疗最有效的抗炎药物, 用地塞米松进行模型干预后, 出现 5-LO、15-LO 回复性调节, 表明地塞米松的抗炎作用部分通过调节 5-LO、15-LO 表达平衡而实现。

过敏性哮喘是由 IgE 介导的 I 型变态反应。本研究中哮喘大鼠组血清 IgE 明显升高, 与 5-LO 呈显著正相关, 这符合哮喘病理生理改变。15-LO 在一

定程度上对 IgE 具有负性调节作用,并受到 5-LO 的影响,体现在两者功能上的对立以及在代谢中的相互影响,因而其机制具有相当的复杂性,有待深入研究。无论如何,15-LO 的抗炎作用是明确的。2008 年开展的一项大规模基因调查研究就表明编码 15-LO 的基因 ALOX15 可能在过敏性哮喘中起保护作用^[11]。本研究中地塞米松对 15-LO 的正面调控也进一步支持这种观点。为进一步探讨 15-LO 在过敏性哮喘中的保护作用是否通过其代谢产物 LXA₄ 的抗炎作用实现,本研究采用 ELISA 法检测了各组大鼠血清 LXA₄ 蛋白水平,结果发现,哮喘组大鼠 LXA₄ 水平较正常对照组升高,但差异无统计学意义;血清 IgE 水平与 LXA₄ 亦无明显相关性。提示 15-LO 的抗过敏作用可能独立于 LXA₄。

目前已经阐明,LXA₄ 主要通过跨细胞途径合成,其中重要的一条是 15-LO 与 5-LO 合成途径^[3]:上皮细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞内的 15-LO 在炎性细胞因子如 IL-4、IL-13 等的作用下上调,催化花生四烯酸的第 15 位 C 原子插入氧分子生成 15S-HETE,然后被 PMN 吸纳,作为 5-LO 的底物生成 LXs。为了进一步探讨哮喘中 5-LO 与 15-LO 表达异常对 LXA₄ 合成的影响,本研究对 LXA₄ 和 5-LO mRNA/15-LO mRNA 进行了相关性分析,结果发现,在一定范围内,5-LO mRNA/15-LO mRNA 的增大有助于 LXA₄ 的合成;超出这个范围后,LXA₄ 的合成能力降低,并与 5-LO mRNA/15-LO mRNA 呈负相关。所以,5-LO、15-LO 的表达失衡仍是 LXA₄ 合成不足的重要原因。

与 Profita 等^[12]对哮喘患者的研究结论不同的是,在本研究中 LXA₄ 水平在哮喘组和正常组大鼠之间差异无统计学意义,这可能与研究对象在不同

病理生理阶段 5-LO、15-LO 表达状态有关,纵向多时间点研究哮喘大鼠 LXA₄ 的表达,将有助进一步证实这种观点。

参考文献

- 1 Duroudier NP, Tulah AS, Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy[J]. *Allergy*, 2009,64(6):823-839
- 2 Fierro IM, Serhan CN. Mechanisms in anti-inflammation and resolution: the role of lipoxins and aspirin triggered lipoxins [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2001, 34(5):555
- 3 Levy BD. Lipoxins and lipoxin analogs in asthma prostaglandins leukot essent fatty acids[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2005,73(34): 231-237
- 4 Celik GE, Erkeköl FO, Misirligil Z, *et al.* Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007,37(10):1494-1501
- 5 Planagumà A, Kazani S, Marigowda G, *et al.* Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2008,178(6):574-582
- 6 苏苗赏,李昌崇,林立,等.地塞米松对年幼哮喘大鼠 Toll 样受体 4 信号转导的调节机制[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(12): 937-940
- 7 中华医学会儿科学会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会, The subspecialty group of respiratory diseases TSoPCMA, the editorial board CJoP. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2008,46(10): 745-753
- 8 殷佩玲,吴升华.支气管哮喘患儿血液脂氧素 A4 与白三烯 C4 水平的变化[J]. *江苏医药*,2008,34(8):790-791
- 9 Christie PE, Spur BW, Lee TH. The effects of lipoxin A4 on airway response in asthmatic subjects [J]. *Am Rev Respir Dis*,1992,145(6): 1281-1284
- 10 Wu SH, Yin PL, Zhang YM, *et al.* Reversed changes of lipoxin A4 and leukotrienes in children with asthma in different severity degree [J]. *Pediatr Pulmonol*,2010,45(4):333-340
- 11 Tremblay K, Daley D, Chamberland A, *et al.* Genetic variation in immune signaling genes differentially expressed in asthmatic lung tissues[J]. *Allergy Clin Immunol*,2008, 122(3):529-536
- 12 Profita M, Sala A, Riccobono L, *et al.* 15-Lipoxygenase expression and 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid release and reincorporation in induced sputum of asthmatic subjects[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(4): 711-716

(收稿日期:2018-11-14)

(修回日期:2018-12-06)

(上接第 40 页)

- 16 Cantile M, Scognamiglio G, Marra L, *et al.* HOTAIR role in melanoma progression and its identification in the blood of patients with advanced disease[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3422-3432
- 17 Tian Y, Zhang X, Hao Y, *et al.* Potential roles of abnormally expressed long noncoding RNA UCA1 and Malat-1 in metastasis of melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(4): 335-341
- 18 Sun L, Sun P, Zhou QY, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR-140[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(9): 3939-3946
- 19 Flockhart RJ, Webster DE, Qu K, *et al.* BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANC1 to regulate melanoma cell migration[J]. *Genome Res*, 2012, 22(6): 1006-1014
- 20 Li R, Zhang L, Jia L, *et al.* Long non-coding RNA BANC1 promotes proliferation in malignant melanoma by regulating MAPK pathway activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100893

- 21 Wu Z, Liu X, Liu L, *et al.* Regulation of lncRNA expression[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2014, 19(4): 561-575
- 22 Braconi C, Kogure T, Valeri N, *et al.* microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(47): 4750-4756
- 23 Yang F, Huo XS, Yuan SX, *et al.* Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6): 1083-1096
- 24 Wan G, Hu X, Liu Y, *et al.* A novel non-coding RNA lncRNA-JADE connects DNA damage signalling to histone H4 acetylation[J]. *Embo J*, 2013, 32(21): 2833-2847
- 25 Krishnakumar R, Kraus WL. PARP-1 regulates chromatin structure and transcription through a KDM5B-dependent pathway[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(5): 736-749

(收稿日期:2018-11-05)

(修回日期:2018-11-16)