

长链非编码 RNA UCA1 在膀胱癌中的研究进展*

钟远堂^{1,2} 谢喜娜¹ 王翰¹ 吴诚龙¹ 唐爱发^{1△}

[摘要] 近年来,随着对长链非编码 RNA(lncRNA)研究的不断深入,lncRNA 在肿瘤发生发展中的作用受到越来越广泛的关注。其中,lncRNA 尿路上皮癌相关抗原 1(UCA1)在膀胱癌、胃癌、肝癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中呈高表达,并参与了肿瘤的发生与发展。本文就 UCA1 与膀胱癌的关系作一综述。

[关键词] 长链非编码 RNA;尿路上皮癌相关抗原 1;膀胱癌

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.08.018

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Research progress of long noncoding RNA UCA1 in bladder cancer

ZHONG Yuantang^{1,2} XIE Xina¹ WANG Han¹ WU Chenglong¹ TANG Aifa¹

(¹Department of Urology, Shenzhen Second People's Hospital/First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Key Laboratory of Systems Biology and Synthetic Biology for Urogenital Tumors, National-Regional Key Technology Engineering Laboratory for Clinical Application of Cancer Genomics, Shenzhen, Guangdong, 518035, China;²Graduate School of Guangzhou Medical University)

Corresponding author: TANG Aifa, E-mail: tangaifa2004@163.com

Abstract With the development of long noncoding RNA (lncRNA) research, more and more attention have been paid to the role of lncRNA in tumorigenesis and development. Among them, lncRNA urothelial carcinoma associated antigen 1 (lncRNA UCA1) is highly expressed in bladder cancer, gastric cancer, liver cancer, ovarian cancer and other tumor tissues, and is closely related to the occurrence and development of tumors. This article reviews the relationship between lncRNA UCA1 and bladder cancer.

Key words long noncoding RNA; urothelial carcinoma associated antigen 1; bladder cancer

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤。国内膀胱癌的发病率在男性泌尿生殖系统肿瘤中占首位,在国外仅次于前列腺癌,居第 2 位^[1]。随着工业化的进程,膀胱癌发病率近年有不断增加的趋势。2018 年,全球大约新增 549 000 例膀胱癌患者,在所有恶性肿瘤中居第 10 位,其中死亡病例数达 200 000 例。膀胱癌在男性中更常见,其发病率是女性的 4 倍^[2]。目前,膀胱镜和活组织检查是膀胱癌主要的诊断方法,但对早期膀胱癌的诊断敏感度较低;而且二者均为有创性检查,会给患者带来一定痛苦,不便于进行长期随访观察^[3]。膀胱癌的早期诊断以及便捷无创的诊断和随访方法对提高膀胱癌患者的生存率至关重要。因此,寻找可靠的膀胱癌早期诊断标记物和治疗靶点显得十分迫切^[4]。长链非编码 RNA(long noncoding RNA,ln-

cRNA)是一类转录本长度大于 200 个核苷酸,且不编码蛋白质的 RNA 分子。已经有越来越多的研究报道了 lncRNA 在包括癌症在内的各种疾病中的作用,而且关于 lncRNA 与包括肿瘤在内的疾病相关联的证据可为疾病诊断和治疗提供依据和靶点。最近的研究发现 lncRNA PTENP1 在膀胱癌细胞系中表达降低,并可抑制细胞的增殖和迁移^[5]。因此,对 lncRNA 功能的深入研究将使目前对细胞的结构网络和调控网络的认识带来革命性的变化,具有不可估量的科学和临床价值。lncRNA 可以通过影响染色质修饰、RNA 剪切和蛋白质活性等方式在多个层面调控基因的表达^[6]。近年研究发现,lncRNA 尿路上皮癌相关抗原 1 (urothelial carcinoma associated antigen 1,UCA1)在多种肿瘤组织中表达升高,并与肿瘤的发生发展密切相关;尤其在膀胱癌中,UCA1 参与了膀胱癌细胞的生长增殖、代谢分化、侵袭转移和细胞周期等过程^[7]。本文就 UCA1 与膀胱癌关系研究的最新进展作一综述。

1 UCA1 的结构与功能

UCA1 基因位于 19p13.12,含有 3 个外显子和 2 个内含子,其 5' 末端具有 TATA 盒(TATA-AA),3' 末端具有加尾信号(ATTTAA),因此转录

* 基金项目:深圳市科技计划项目(编号 JSGG20160301162913683);深圳医疗卫生三名工程项目(编号 SZSM201612031);广东省科技创新战略专项资金项目(编号 20178030301015)

¹ 深圳大学第一附属医院/深圳市第二人民医院泌尿外科 广东省泌尿生殖肿瘤系统与合成生物学重点实验室 国家区域关键技术癌症基因组学临床应用工程实验室(广东深圳,518035)

² 广州医科大学研究生院

△ 审校者

通信作者:唐爱发,E-mail:tangaifa2004@163.com

出来的 lncRNA UCA1 具有帽子结构和 PolyA 尾巴。UCA1 基因的前 2 个外显子与 ERV1 家族 (LTR7Y 和 HERVH) 的嵌套长末端重复序列重叠^[8]。研究发现,在膀胱癌细胞 BLZ-211 中, UCA1 存在 1.4 kb、2.2 kb (包含 CUDR 和 UCA1a) 和 2.7 kb 3 种亚型,各个亚型功能相似但又存在差异。其中,1.4 kb 与 2.2 kb 亚型存在 1 265 bp 的相同序列,这可能是这 2 种亚型在肿瘤中发挥相似作用的原因。1.4 kb 亚型在膀胱癌细胞 BLZ-211 中表达最丰富,也是当前研究较热的亚型之一;1.4 kb 亚型不仅在胚胎发生中起重要作用,而且在多种肿瘤(膀胱癌、乳腺癌及肝癌等)中呈高表达,并参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移等过程^[9]。UCA1a 与 CUDR 的核酸序列相似度高达 99%,UCA1a 在胚胎组织及膀胱癌组织中高表达,并抑制细胞凋亡^[10]。CUDR 除了参与胚胎的发生和肿瘤的发生发展,在对化疗药物耐受的膀胱癌、结肠癌、乳腺癌、胃癌和宫颈癌等肿瘤细胞中呈高表达,并参与肿瘤耐药性的产生^[11~15]。目前,有关 2.7 kb 亚型的研究较少,因此 2.7 kb 亚型的结构与功能尚不明确,仍有待进一步深入研究。

2 UCA1 在膀胱癌中的作用及其机制研究

2006 年,Wang 等^[8]首次发现 UCA1 在膀胱癌组织中呈高表达;并且 UCA1 的表达水平与膀胱癌的临床分级密切相关,在诊断膀胱癌中具有高度的特异度 (91.8%, 78/85) 和灵敏度 (80.9%, 76/94),而且膀胱癌的级别越高,其诊断的灵敏度也越高。例如,在 15 例 G₁ 浅表型膀胱癌中,UCA1 诊断膀胱癌的灵敏度为 40%;在 47 例 G₂ 膀胱癌(包括浅表型和浸润型)中,其灵敏度为 83.0%;而在 32 例 G₃ 膀胱癌(包括浅表型和浸润型)中,其灵敏度高达 96.9%。随后,UCA1 在膀胱癌中的作用逐渐引起大家的关注,其研究主要集中在 UCA1 对膀胱癌细胞的增殖、凋亡、侵袭迁移、细胞周期、细胞代谢和药物耐受的影响。

2.1 UCA1 与膀胱癌细胞增殖的关系

Xue 等^[16]对 UCA1 在膀胱癌中的上调机制和促进肿瘤细胞生长的分子机制进行了研究,首先通过生物信息学筛选出可能与 UCA1 转录相关的转录因子——CCAAT/enhancer binding protein α (C/EBP α),随后应用电泳迁移率变动分析实验和染色质免疫沉淀实验证实,转录因子 C/EBP α 与 UCA1 核心启动子区结合使 UCA1 表达上调,促进膀胱癌细胞增殖。研究还通过荧光素酶实验发现,在膀胱癌细胞株中 UCA1 核心启动子区的 C/EBP α 结合区存在一个点突变 (A231G),这提高了 UCA1 的转录活性。Wang 等^[11]研究发现,CUDR 不仅参与肿瘤细胞耐药过程,还在膀胱癌 UM-UC-

2 细胞株中发挥着与 UCA1a 相同的促进肿瘤细胞增殖的作用。CUDR 通过上调 PDGFB 及下调 FAS、ATM 等通路促进肿瘤细胞增殖。BRG1 (brahma-related gene 1) 蛋白是 ATP 依赖性染色质重构复合物的一种^[17]。p21 是细胞周期抑制因子,可以抑制细胞增殖,BRG1 蛋白可结合 p21 启动子序列上调 p21 表达水平,从而抑制肿瘤细胞增殖^[18]。在膀胱癌 5637 细胞系中,UCA1 可以阻止 BRG1 向靶基因启动子区域富集,从而下调该靶分子的表达,因此当结合在 p21 启动子区域的 BRG1 减少时,可以导致 p21 表达降低,从而促进膀胱癌细胞增殖。但有趣的是,虽然 BRG1 有抑制肿瘤的作用,但是其在膀胱癌样本中是呈高表达的,因此研究人员认为,BRG1 可能与细胞的衰老相关,也认为 p21 与细胞的衰老相关,但其中具体的作用机制及 UCA1 如何阻止 BRG1 蛋白向靶基因启动子富集,还有待进一步研究^[19]。UCA1 可通过多条通路促进膀胱癌细胞增殖。

2.2 UCA1 与膀胱癌细胞凋亡的关系

UCA1 在膀胱癌细胞凋亡过程中也发挥着重要作用。有研究通过对来自正常高表达 UCA1 的 5637 细胞株和敲除 UCA1 的 5637 细胞株进行测序分析其 miRNA 文库,发现二者之间有 75 种 miRNA 表达存在显著差异。通过实时定量 PCR 进一步确定有 8 个 miRNA 表达存在明显差异,miR-196a 是其中一个,通过利用基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析发现,miR-196a 可通过 PI3A-Akt 信号通路对其下游分子 p27^{kip1} 进行调控。研究通过组织及细胞实验进一步验证了 UCA1、miRNA-196a 与 p27^{kip1} 关系,发现 UCA1 的表达量与 miRNA-196a 表达量呈正相关,而 p27^{kip1} 则与 UCA1 和 miRNA-196a 表达量呈负相关,该研究推测 miR-196a 与 UCA1 共同参与 PI3A-Akt 信号通路,使得下游分子 p27^{kip1} 表达下调^[20]。has-miR-1 过表达时可以抑制膀胱癌细胞的增殖,促进其凋亡;而 UCA1 过表达时,则促进膀胱癌细胞的增殖,抑制其凋亡。因此,通过对 has-miR-1 与 UCA1 的关系进行研究,发现 hsa-miR-1 可通过上调 AGO2 表达来下调 UCA1 表达,从而促使膀胱癌细胞凋亡,抑制其生长^[21]。这一发现与近期报道的 has-miR-9 由 AGO2 介导调控 lncRNA-MALAT1 表达是一致的^[22]。Wu 等^[23]对 UCA1 基因的转录调控进行了研究,发现在膀胱癌中 Ets-2 转录因子可调控 UCA1 基因的转录过程,Ets-2 的结合位点位于转录起始位点上游 385 至 380 核苷酸之间,并在调控 UCA1 启动子活性中起到主要作用。Ets-2 转录因

子并非参与 UCA1 转录过程的唯一调控因子, Ets-2 被沉默后, UCA1 的转录过程并未完全被抑制, 因此, UCA1 的转录过程受多个调控因子调控。沉默 Ets-2 可以导致 Akt 信号通路的失活, 从而促使膀胱癌细胞凋亡, UCA1 可能在此过程中发挥重要作用。但 UCA1 与 Akt 信号通路相互作用机制有待深入的研究。Xue 等^[24]研究了膀胱癌细胞在缺氧环境中的发生发展机制, 研究发现, 在低氧环境中, HIF- α 可以与 UCA1 启动子的 HRE 结合, 促使 UCA1 表达量的升高, 促进肿瘤细胞增殖、侵袭转移, 抑制其凋亡。

2.3 UCA1 与膀胱癌细胞侵袭迁移的关系

肿瘤细胞的侵袭迁移是恶性肿瘤的主要特征, 是引起恶性肿瘤患者死亡的首要因素。上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞经过特定程序转化成间质细胞的一个过程。EMT 在胚胎发育、慢性炎症中发挥重要作用, 与肿瘤的发生发展、侵袭转移也密切相关, 因此通过研究肿瘤细胞的 EMT 过程进一步对肿瘤细胞的侵袭转移功能进行研究也很常见。有研究发现, has-miR-145 可与位于 UCA1 上的结合位点结合, 使其自身表达下调, 从而使 ZEB1/2 表达上调, 促进细胞发生 EMT。该研究还发现 UCA1 可以通过抑制 has-miR-145 表达上调 FSCN1 表达, 促进肿瘤细胞侵袭转移^[25]。Luo 等^[26]研究发现, UCA1 的表达量与膀胱癌细胞迁移能力呈正相关, 可以通过调控 miR-143/高迁移族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 通路促进膀胱癌细胞 EMT 和细胞迁移。通过功能获得和丧失实验发现, 在膀胱癌细胞中 UCA1 敲减后 E-cadherin 表达上调而 N-cadherin、Vimentin 表达下调, UCA1 过表达后结果则相反, 因此 UCA1 在膀胱癌细胞中可通过促进 EMT 来调控细胞的侵袭转移。UCA1 还可以正调控 HMGB1 的表达。当 HMGB1 敲减时, E-cadherin 表达上调, N-cadherin、Vimentin 表达下调, 膀胱癌细胞的侵袭能力减弱; 而 HMGB1 过表达后结果则相反。UCA1 促进膀胱癌的 EMT 和侵袭转移至少部分通过诱导 HMGB1 表达实现。miRNA-143 在多种癌症中是起抑癌作用, 其中包括膀胱癌, miRNA-143 可以抑制肿瘤细胞的 EMT 和转移。研究通过生物信息学和荧光素酶实验确定了 miRNA-143 分别与 UCA1 和 HMGB1 结合的位点, UCA1 可以竞争性的与 miRNA-143 结合, 抑制 miRNA-143 与 HMGB1 结合, 从而促进 HMGB1 表达增高, 促进膀胱癌细胞的 EMT 和转移。因此 miRNA-143 和 HMGB1 在 UCA1 促进膀胱癌细胞发生 EMT 和转移过程中发挥重要作用。Xue 等^[27]对其中的

作用机制进行了研究, 发现在缺氧微环境中的膀胱癌细胞可分泌富含 UCA1 的外泌体, 这些外泌体可作用于周围的膀胱癌细胞, 促进细胞发生 EMT 并转移至有利于肿瘤发展的微环境中。研究通过分析比较膀胱癌患者和健康人群之间的血清, 发现在膀胱癌患者血清外泌体中 UCA1 表达高于健康人群组。

2.4 UCA1 与膀胱癌细胞周期的关系

肿瘤细胞周期调控在肿瘤发生发展过程中也起到非常重要的作用。Yang 等^[28]研究发现, UCA1 表达量与环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB 蛋白) 表达量呈正相关, 使用 PI3 激酶抑制剂处理 BLZ-211 细胞后, 通过流式细胞学分析发现, 分布在 S 期的细胞明显减少, 而处于 G1 期的细胞增多, 通过 Western blot 发现 CREB 蛋白表达下调。因此可见 UCA1 可以通过 PI3-K/AKT 信号通路影响 CREB 蛋白表达调控膀胱癌 BLZ-211 细胞周期。前期研究发现, AKT 还可以调节丝氨酸/苏氨酸激酶 mTOR 的磷酸化, mTORC1 可以使 p70S6K 磷酸化, 而磷酸化的 p70S6K 又具有磷酸化 CREB 蛋白的能力, 因此, 推测 mTOR 可能在 UCA1、AKT 及 CREB 相互作用中发挥重要功能。但由于关于 UCA1 与膀胱癌细胞周期的关系的研究比较少, UCA1 对膀胱癌细胞周期的调控作用尚不明确, 有待更深入的研究。

2.5 UCA1 与膀胱癌细胞代谢的关系

肿瘤细胞主要通过糖酵解代谢葡萄糖产生能量, 这一现象称为沃伯格效应^[29,30]。Li 等^[31]对 UCA1 在膀胱癌细胞的糖酵解过程的作用机制进行研究, 发现 UCA1 可以通过激活 mTOR 上调己糖激酶 2 (hexokinase2, HK2) 表达发挥糖酵解作用, 对其中机制进一步研究发现, UCA1 可通过 2 个途径参与调控膀胱癌细胞的糖酵解过程: ① UCA1 可通过 mTOR 信号通路激活 STAT3 促使 HK2 表达, 从而增加膀胱癌细胞糖代谢和乳酸产生; ② UCA1 可通过 mTOR 信号通路抑制 miRNA-143 的表达促进 HK2 表达, 加快膀胱癌细胞的有氧糖酵解过程, 为细胞提供能量。但有趣的是, 当 miR143 未被抑制时, 通过 UCA1-mTOR-STAT3 信号通路 HK2 转录水平增多, 但增多的 HK2mRNA 不能进一步导致 HK2 蛋白增多。因此认为, UCA1 加速膀胱癌的糖酵解过程受 UCA1-mTOR-STAT3/miRNA143 的双重调控, 是 STAT3 活化和 miRNA143 抑制作用的共同结果。UCA1 不仅参与膀胱癌细胞的糖代谢, 也参与谷氨酰胺的代谢。有研究发现, miRNA-16 在多种癌症中作为抑癌因子调节癌细胞的增殖与凋亡, 其

中包括膀胱癌^[32]。然后,UCA1 可以与 miRNA-16 结合参与上调谷氨酰胺酶 2(GLS2)的表达的过程,并抑制 miRNA-16 的功能,进而促进谷氨酰胺的代谢,抑制活性氧物质(ROS)产生,稳定肿瘤细胞氧化还原平衡并减少细胞内 ROS 的毒性^[33]。

2.6 UCA1 与膀胱癌细胞耐药的关系

化学药物治疗是治疗肿瘤患者的重要手段之一,但肿瘤细胞产生的耐药性是影响药物疗效的主要原因之一,因此,有不少学者对肿瘤细胞产生耐药的机制进行了研究。Fan 等^[34]发现在对顺铂耐药的患者中 UCA1 的表达水平是升高的。进行顺铂化疗的膀胱癌患者 UCA1 高表达细胞的活力较 UCA1 低表达细胞活力低。该研究进一步发现 UCA1 可通过上调 Wnt6 表达参与膀胱癌细胞对顺铂耐药,因此,研究认为 UCA1 可增强膀胱癌对顺铂的耐药性,但其中的具体机制有待进一步研究。Pan 等^[35]通过研究膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨产生耐药的机制发现,UCA1 通过转录因子 CREB 上调 miR-196a-5p 表达,使 miR-196a-5p 作用于 p27^{Kip1},从而参与膀胱癌对顺铂/吉西他滨的耐药。由此可见,继续深入研究 UCA1 参与膀胱癌的耐药机制,有望使 UCA1 成为克服肿瘤细胞耐药问题的治疗靶点。

3 总结

UCA1 在膀胱癌中呈高表达,参与膀胱癌细胞增殖、凋亡、侵袭转移、代谢、耐药等生物过程。目前对 UCA1 在膀胱癌中的作用机制已得到一定的认知,但大部分研究局限于分子水平,后续研究可从 UCA1 在动物体内的研究入手,对 UCA1 与各分子之间的关系进行更深层次的研究,为膀胱癌的早期诊断、治疗以及预后判断提供新的靶点。

[参考文献]

- Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016 [J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461.
- Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- Burger M, Oosterlinck W, Konety B, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(1): 36-44.
- 余滢,陶启业,欧正岳,等.长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌中的表达调控及功能研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 746-750.
- Wang Z, Wang X, Zhang D, et al. Long non-coding RNA urothelial carcinoma-associated 1 as a tumor biomarker for the diagnosis of urinary bladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317709990.
- Li F, Hu C P. Long Non-Coding RNA Urothelial Carcinoma Associated 1(UCA1): Insight into Its Role in Human Diseases [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2015, 25(3): 191-197.
- Wang X S, Zhang Z, Wang H C, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4851-4858.
- Wang F, Li X, Xie X, et al. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(13): 1919-1927.
- Xue M, Chen W, Li X. Urothelial cancer associated 1: a long noncoding RNA with a crucial role in cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7): 1407-1419.
- Wang Y, Chen W, Yang C, et al. Long non-coding RNA UCA1a(CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1): 276-284.
- Wang B, Huang Z, Gao R, et al. Expression of Long Noncoding RNA Urothelial Cancer Associated 1 Promotes Cisplatin Resistance in Cervical Cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2017, 32(3): 101-110.
- Shang C, Guo Y, Zhang J, et al. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(5): 1061-1067.
- Liu H, Wang G, Yang L, et al. Knockdown of Long Non-Coding RNA UCA1 Increases the Tamoxifen Sensitivity of Breast Cancer Cells through Inhibition of Wnt/beta-Catenin Pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168406.
- Bian Z, Jin L, Zhang J, et al. LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23892.
- Xue M, Li X, Wu W, et al. Upregulation of long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 by CCAAT/enhancer binding protein alpha contributes to bladder cancer cell growth and reduced apoptosis [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 1993-2000.
- Tu Z, Zhuang X, Yao Y G, et al. Is Required for Formation of Senescence-Associated Heterochromatin Foci Induced by Oncogenic RAS or BRCA1 Loss [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9): 1819-1829.
- Kang H, Cui K, Zhao K. BRG1 controls the activity of the retinoblastoma protein via regulation of p21CIP1/WAF1/SDI [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(3): 1188-1199.
- Wang X, Gong Y, Jin B, et al. Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 induces cell replication by inhibiting BRG1 in 5637 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1281-1290.

- 20 Xie X, Pan J, Wei L, et al. Gene expression profiling of microRNAs associated with UCA1 in bladder cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(4):1617-1627.
- 21 Wang T, Yuan J, Feng N, et al. Hsa-miR-1 downregulates long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 in bladder cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):10075-10084.
- 22 Leucci E, Patella F, Waage J, et al. microRNA-9 targets the long non-coding RNA MALAT1 for degradation in the nucleus[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:2535-2535.
- 23 Wu W, Zhang S, Li X, et al. Ets-2 regulates cell apoptosis via the Akt pathway, through the regulation of urothelial cancer associated 1, a long non-coding RNA, in bladder cancer cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73920.
- 24 Xue M, Li X, Li Z, et al. Urothelial carcinoma associated 1 is a hypoxia-inducible factor-1alpha-targeted long noncoding RNA that enhances hypoxic bladder cancer cell proliferation, migration, and invasion[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6901-6912.
- 25 Xue M, Pang H, Li X, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer-associated 1 promotes bladder cancer cell migration and invasion by way of the hsa-miR-145-ZEB1/2-FSCN1 pathway[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(1):18-27.
- 26 Luo J, Chen J, Li H, et al. LncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143/HMGB1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5):5556-5562.
- 27 Xue M, Chen W, Xiang A, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):143-143.
- 28 Yang C, Li X, Wang Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells[J]. *Gene*, 2012, 496(1):8-16.
- 29 Shaw R J. Glucose metabolism and cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, 18(6):598-608.
- 30 Cairns R A, Harris I S, Mak T W. Regulation of cancer cell metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2):85-95.
- 31 Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(8):951-955.
- 32 Aqeilan R I, Calin G A, Croce C M. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2):215-220.
- 33 Li H J, Li X, Pang H, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glutamine metabolism by targeting miR-16 in human bladder cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(11):1055-1063.
- 34 Fan Y, Shen B, Tan M, et al. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling[J]. *FEBS J*, 2014, 281(7):1750-1758.
- 35 Pan J, Li X, Wu W, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cisplatin/gemcitabine resistance through CREB modulating miR-196a-5p in bladder cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2016, 382(1):64-76.

(收稿日期:2018-05-09)

(上接第 663 页)

- 35 Hay S A. Collateral circulation after spermatic vessel ligation for abdominal testis and its impact on staged laparoscopically assisted orchiopexy[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2007, 17(1):124-127.
- 36 Kojima Y, Mizuno K, Kamisawa H, et al. Laparoscopic management of nonpalpable testis: new treatment strategy[J]. *J Endourol*, 2011, 25(4):635-640.
- 37 Dessanti A, Falchetti D, Iannuccelli M, et al. Cryptorchidism with short spermatic vessels: staged orchiopexy preserving spermatic vessels[J]. *J Urol*, 2009, 182(3):1163-1167.
- 38 Shehata S, Shalaby R, Ismail M, et al. Staged laparoscopic traction-orchiopexy for intraabdominal testis (Shehata technique): stretching the limits for preservation of testicular vasculature[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(2):211-215.
- 39 Muñoz C J, Nguyen H T, Houck C S. Robotic surgery and anesthesia for pediatric urologic procedures [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(3):337-344.
- 40 Yamada Y, Naitoh Y, Kobayashi K, et al. Laparoendoscopic Single-Site Surgery for Pediatric Urologic Disease[J]. *J Endourol*, 2016, 30(1):24-27.
- 41 胡金鼎, 石汝骥, 孙亚军, 等. 隐睾含有绒癌成分的混合型生殖细胞肿瘤 1 例[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(3):249-250.
- 42 Nataraja R M, Asher C M, Nash R, et al. Is routine excision of testicular remnants in testicular regression syndrome indicated? [J]. *J Pediatr Urol*, 2015, 11(3):151. e1-151. e5.
- 43 Akdemir F, Aldemir M, Orhun H S. Intratesticular calcified nodule[J]. *Turk J Urol*, 2017, 43(4):563-565.
- 44 Broderick K M, Martin B G, Herndon C D, et al. The current state of surgical practice for neonatal torsion: a survey of pediatric urologists[J]. *J Pediatr Urol*, 2013, 9(5):542-545.
- 45 Martin A D, Rushton H G. The prevalence of bell clapper anomaly in the solitary testis in cases of prior perinatal torsion[J]. *J Urol*, 2014, 191(5 Suppl):1573-1577.
- 46 Nataraja R M, Asher C M, Nash R, et al. Is routine excision of testicular remnants in testicular regression syndrome indicated? [J]. *J Pediatr Urol*, 2015, 11(3):151. e1-151. e5.

(收稿日期:2018-08-27)