

# FEZF1-AS1在非小细胞肺癌中的研究进展

陈瑾 尹荣 刘歆茵

**【摘要】** 现如今越来越多的证据表明，长非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）在肿瘤发生及发展中起着重要的作用。作为一种新发现的lncRNA，FEZ家族锌指1反义RNA1（FEZ family zinc finger 1-antisense RNA 1, FEZF1-AS1）在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）等恶性肿瘤中表达上调，且FEZF1-AS1的异常表达与NSCLC患者的临床特征及预后有关。此外，FEZF1-AS1可以通过多种机制调节肺癌细胞增殖、迁移和侵袭等生物学过程，可能是潜在的NSCLC治疗新靶点。本文就FEZF1-AS1在NSCLC中的最新研究进展进行阐述。

**【关键词】** FEZF1-AS1；长非编码RNA；肺肿瘤

## Progress in Role of FEZF1-AS1 in Non-small Cell Lung Cancer

Jin CHEN<sup>1</sup>, Rong YIN<sup>2</sup>, Xinyin LIU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; <sup>2</sup>Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China; <sup>3</sup>Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Xinyin LIU, E-mail: 515271151@qq.com

**【Abstract】** Nowadays, accumulating evidence indicates that long non-coding RNA (lncRNA) play vital roles in tumorigenesis. As a newly discovered lncRNA, FEZ family zinc finger 1-antisense RNA 1 (FEZF1-AS1) is markedly upregulated in various malignant tumors including non-small cell lung cancer (NSCLC). Aberrant expression of FEZF1-AS1 is related to clinical characteristics of patients with NSCLC and suggests poor prognosis. Moreover, FEZF1-AS1 can regulate numerous biological processes, such as cell proliferation, migration and invasion through different mechanisms. In this article, we systematically summarize the recent research progress of FEZF1-AS1 in NSCLC, which might be a novel target for clinical therapy.

**【Key words】** FEZF1-AS1; LncRNA; Lung neoplasms

近年来肺癌的发病率和死亡率均呈明显上升趋势，据统计<sup>[1]</sup>，2018年全球肺癌新增病例约210万，而死亡病例高达176万。根据肺癌的临床和组织病理学特征，可分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）和小细胞肺癌，其中NSCLC占80%-85%，又分为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞肺癌等。NSCLC预后较差，尽管近几年分子靶向治疗和免疫疗法层出不穷，但因为许多患者在发现时已经处于疾病的晚期，5年生存率仍不足20%<sup>[2]</sup>，且继发性耐药的产生极大限制了其临床疗效<sup>[3]</sup>。因此，深入研究NSCLC发生、发展及耐药的分子机制，寻找早期诊断的生物标志物和有效的治疗靶点，对于改善患者的预后意义深远。

随着生物信息学和分子生物学技术的进步，人们对长非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）的研究不断深入，越来越多的证据显示，lncRNA在表观遗传、染色体

修饰、转录激活等生物学过程中作为关键调控因子，发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。FEZ家族锌指1反义RNA1（FEZ family zinc finger 1-antisense RNA 1, FEZF1-AS1）是一种新发现的lncRNA，在结肠癌、NSCLC、胰腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中表达异常，与癌症的发生发展密切相关，在肿瘤的基因诊断、治疗和预后评估等方面有着潜在的应用前景<sup>[4-8]</sup>。本文将结合国内外文献，将FEZF1-AS1在NSCLC中的作用机制及研究进展作一阐述，为寻找NSCLC的治疗方法提供新思路。

### 1 LncRNA简介

在人类基因组中超过90%的基因转录为RNA，但无法编码蛋白质，被统称为非编码RNA（non-coding RNA, ncRNA）。LncRNA是一类转录本长度超过200个核苷酸的ncRNA，根据其相邻编码基因的位置关系可以大致分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、基因间lncRNA以及基因内lncRNA几类<sup>[5]</sup>。大量研究发现lncRNA参与了

作者单位：211166 南京，南京医科大学（陈瑾）；210009 南京，江苏省肿瘤防治研究所/南京医科大学附属肿瘤医院（尹荣）；210029 南京，南京医科大学第一附属医院肿瘤科（刘歆茵）（通讯作者：刘歆茵，E-mail: 515271151@qq.com）

表观遗传调控、细胞周期及分化控制、染色质修饰、转录、翻译等一系列生物学过程<sup>[4]</sup>。LncRNA的功能与其在细胞内的定位有关,大多数核内lncRNA通过招募DNA甲基化转移酶和组蛋白修饰基因来指导染色质修饰,从而发挥转录抑制作用。此外lncRNA的自身转录也可以调控其附近位点或远处基因的表达。而细胞质中lncRNA主要通过碱基配对调节翻译过程,同时它们还可以作为竞争性内源性RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 结合并阻断特异性的微小RNA (microRNA, miRNA), 维持靶mRNA的稳定性。LncRNA可以作为肿瘤促进或抑制因子调节癌细胞的凋亡、增殖和分化能力,并且与肿瘤耐药性密切相关,使其成为当今分子生物学研究的热点<sup>[6]</sup>。

## 2 FEZF1-AS1在肿瘤中的作用

FEZF1-AS1最早是于2004年由日本学者在分离人类全长cDNA时发现的,它位于人基因组7号染色体7q31.32上,全长2,653 bp,包含了7个外显子区<sup>[7]</sup>。FEZF1-AS1属于反义lncRNA,因其第一个外显子区和FEZF1 mRNA的第一个外显子区存在611个核苷酸的互补配对,从而命名为FEZF1-AS1<sup>[8]</sup>。目前已有研究表明,FEZF1-AS1作为癌基因在肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等过程中起着十分重要的作用。

Gu所在团队<sup>[9]</sup>通过高通量测序及癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库分析等方法筛选出了包括FEZF1-AS1在内的9种差异表达基因,并且发现它们对胃癌具有潜在的诊断价值。Kaplan-Meier分析显示FEZF1-AS1高表达患者的总生存时间(overall survival, OS)及无复发生存时间(relapse-free survival, RFS)较短。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)结果表明FEZF1-AS1在胃癌诊断中具有较高的灵敏度和特异性<sup>[10]</sup>。Liu等<sup>[11]</sup>分别检测了胃癌患者、胃良性疾病患者及健康人血清中FEZF1-AS1的表达情况。结果表明,与胃良性疾病组和对照组相比,胃癌患者FEZF1-AS1水平显著升高。同时,受试者工作特征曲线分析发现FEZF1-AS1灵敏度和特异度明显高于常规肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)。联合检测血清FEZF1-AS1、CEA和CA19-9可以增强胃癌诊断的敏感性。此外,他们发现胃癌术后患者血清中FEZF1-AS1水平较术前明显下降。这些结果表明循环FEZF1-AS1可作为胃癌的潜在生物标志物来进行动态监控。在机制方面,Liu等<sup>[12]</sup>认为FEZF1-AS1可以通过结合组蛋白去甲基化酶1 (lysine specific

demethylase 1, LSD1) 介导p21的启动子区组蛋白第三亚基四号赖氨酸的二甲基(dimethylation of lysine 4 on histone H3 protein subunit, H3K4me2)去甲基化,在表观遗传学水平上抑制p21表达,从而促进胃癌细胞的增殖。Wu等<sup>[10]</sup>则发现沉默FEZF1-AS1后, $\beta$ -catenin、c-myc和cyclin D1的表达降低,提示FEZF1-AS1可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路来促进胃癌的发生和发展。

Chen等<sup>[13]</sup>应用qRT-PCR检测到FEZF1-AS1在结直肠癌组织及细胞系中均呈高表达。FEZF1-AS1的表达水平与T分期、淋巴结转移及远处转移密切相关。单因素和多因素分析表明FEZF1-AS1的高表达是结直肠癌的独立预后因素。他们提出FEZF1-AS1主要通过调控细胞周期来促进肿瘤细胞的增殖,且敲低FEZF1-AS1能抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力。Bian等<sup>[14]</sup>通过裸鼠体内成瘤实验发现FEZF1-AS1能够促进结直肠癌的肺转移及肝转移。蛋白质体外结合(RNA pull-down)实验及质谱分析结果预测丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase 2, PKM2)是FEZF1-AS1的相关蛋白,生物学信息分析又发现转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)可以被FEZF1-AS1和PKM2所调控。他们认为FEZF1-AS1可能通过增强PKM2的活性,促进肿瘤细胞的需氧糖酵解,激活STAT3信号通路来影响癌细胞的增殖和转移。

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤,严重影响了女性患者健康及生活质量。而FEZF1-AS1在乳腺癌中同样发挥着重要的作用,研究发现FEZF1-AS1可以降低乳腺癌干细胞的CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>比率和成球能力,且敲低FEZF1-AS1可以减少Nanog、Oct4、Sox2等干细胞因子的表达。进一步的研究<sup>[15]</sup>表明,FEZF1-AS1通过与miR-30a结合来调节Nanog蛋白的表达,促进乳腺癌的发生发展。

## 3 FEZF1-AS1与NSCLC的预后及发生发展

He及其团队<sup>[16]</sup>通过qRT-PCR检测发现,与正常癌旁组织及人肺上皮细胞(16HBE)相比,FEZF1-AS1在NSCLC组织和细胞系中的表达显著上调。统计分析表明,FEZF1-AS1的表达水平与淋巴结转移、TNM分期以及肿瘤分化程度正相关。Gong等<sup>[17]</sup>检测了160例NSCLC组织及其邻近非肿瘤组织中FEZF1-AS1的表达水平。结果显示,FEZF1-AS1在肿瘤组织中表达显著上调,并且其高表达与更高级别的肿瘤分期和肿瘤家族史有关。刘等<sup>[18]</sup>则发现肺腺癌组织中FEZF1-AS1的表达水平与组织学分级和淋巴结转移相关,同时Kaplan-Meier曲线分析结果提示FEZF1-AS1是NSCLC

的独立预后因素, FEZF1-AS1高表达的患者生存时间显著缩短。

为探索FEZF1-AS1在NSCLC中的生物学作用, He等<sup>[16]</sup>使用si-RNA敲低了A549及SPC-A1细胞中FEZF1-AS1的表达。MTT细胞增殖试验和克隆形成试验证实, 与si-NC组相比FEZF1-AS1下调降低了肺癌细胞的细胞增殖能力。此外, Transwell实验表明敲低FEZF1-AS1的表达对肿瘤细胞的侵袭力有着显著的抑制作用。有研究<sup>[19]</sup>证实细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程与恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关。EMT是指上皮细胞丧失细胞极性以及细胞间的黏附连接能力, 转化成为具有间质表型的细胞, 同时EMT还伴随着关键性上皮性标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)以及间质性标志物波形蛋白(Vimentin)的改变。在Western blot试验中, 他们发现FEZF1-AS1可以降低NSCLC细胞中E-cadherin及ZO-1蛋白表达, 并增加Slug、Twist和Vimentin的表达水平。而E-cadherin是细胞侵袭和EMT过程中的关键调控因子, 表明FEZF1-AS1可以通过抑制EMT促进NSCLC细胞的增殖和侵袭。目前研究普遍认为lncRNA可以通过与RNA结合蛋白作用来调控潜在的靶标。随后He团队进行了RNA结合蛋白免疫沉淀(RNA binding protein immunoprecipitation, RIP)和染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation assay, ChIP)实验, 结果证实FEZF1-AS1可以直接结合Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和LSD1, 而敲低FEZF1-AS1则会降低EZH2及LSD1与E-cadherin启动子区域的结合能力, 即沉默FEZF1-AS1可以上调E-cadherin的表达。此外, 研究还发现FEZF1-AS1表达下调后可以增加A549细胞中Axin1的表达, 并降低 $\beta$ -catenin和TCF4的表达, 这表明FEZF1-AS1也可以通过调节NSCLC中的Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导活性来参与EMT进程。

Jin等<sup>[20]</sup>发现沉默FEZF1-AS1可将肺腺癌细胞阻滞在G<sub>1</sub>期, 从而抑制肺癌细胞增殖、促进其凋亡。进一步的研究<sup>[21]</sup>表明, 在肺癌细胞中敲低FEZF1-AS1后p57的表达升高。P57因其对于肿瘤细胞增殖起负性调节作用, 而被认为是种抑癌基因。目前已有研究发现, 人肺癌中存在着p57基因组印记的缺失, p57可以通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶以及增殖细胞核抗原, 实现对细胞周期的调控。核质分离实验结果显示, FEZF1-AS1在细胞核中的表达明显高于细胞质, 提示FEZF1-AS1可能主要在转录水平发挥作用。随后的RIP实验及RNA pull-down实验证实, FEZF1-AS1能够与RNA结合蛋白EZH2和LSD1直接绑定。ChIP测定发现

FEZF1-AS1主要通过将EZH2及LSD1募集到p57的启动子区域, 并诱导组蛋白修饰来调节肺腺癌细胞中的p57表达, 从而促进肺癌的发生和发展。

有研究认为反义RNA可以通过直接与互补的mRNA序列结合在转录后水平调节亲本编码基因的表达。Gong等<sup>[17]</sup>为探究FEZF1-AS1作为反义RNA是否也存在类似作用机制, 检测了58例NSCLC组织中FEZF1-AS1及FEZF1的表达水平, 发现FEZF1-AS1的表达水平和FEZF1呈正相关。随后研究者又通过GEPIA数据库分析了969例NSCLC患者中FEZF1-AS1和FEZF1的表达, 并得到了相似的结论。同时他们还发现两者的外显子存在部分重叠, 猜测FEZF1-AS1可能通过结合FEZF1基因调节其表达。在胃癌中, 有研究指出FEZF1-AS1的启动子区包含一个保守的SP1结合位点, 而FEZF1基因启动子区去甲基化, 组蛋白乙酰化和转录因子SP1结合可诱导FEZF1基因转录激活, 而肺癌中相关的作用机制还有待进一步探讨<sup>[12]</sup>。刘等<sup>[18]</sup>发现在肺癌细胞中敲低FEZF1-AS1后其有义同源基因FEZF1 mRNA和蛋白的表达均受到抑制。而使用小干扰RNA下调FEZF1基因的表达后FEZF1-AS1的表达水平也明显下降。为了证明FEZF1-AS1和FEZF1之间的相互作用, 研究者在肺癌细胞系中进行了双荧光素酶报告基因检测, 结果表明干扰FEZF1-AS1表达无法改变FEZF1的荧光素酶活性。

#### 4 FEZF1-AS1与EGFR-TKIs耐药相关的可能机制

肺癌治疗是目前的研究热点, 因传统放化疗临床疗效有限, 患者5年生存率不足15%。以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)为代表的分子靶向治疗的出现是肺癌治疗领域突破性的进展, 大幅延长了患者的生存期, 提高了患者生存质量。在我国约有50%的肺腺癌患者携带有EGFR基因突变, 除部分原发耐药患者外(约10%), EGFR-TKIs对于EGFR敏感突变的患者疗效显著。然而随之而来的获得性耐药的产生, 成为了临床抗肿瘤治疗的一大难题。常见的耐药机制包括EGFR T790M、c-MET扩增、HER2扩增、BRAF突变及小细胞肺癌转化等, 但有约30%的机制仍不明确。有研究<sup>[22]</sup>显示lncRNA在耐药细胞及组织中表达异常, 为EGFR-TKIs的耐药机制研究提供了新的思路。例如lncRNA UCA1、MIR31HG可以通过激活PI3K/AKT信号通路诱导NSCLC细胞对吉非替尼产生耐药性<sup>[23,24]</sup>。BC087858可能通过调控EMT进程在EGFR-TKIs获得性耐药中发挥作用<sup>[25]</sup>, 而FEZF1-AS1也被证实是这些通



路中的重要调节因子。Li等<sup>[26]</sup>发现miR-610能够与FEZF1-AS1的3'端非翻译区(3-untranslated region, 3'UTR)结合,且AKT3的表达与miR-610的表达呈负相关。沉默FEZF1-AS1可以降低AKT3 mRNA和蛋白的表达,而FEZF1-AS1与AKT3的表达呈正相关,表明FEZF1-AS1可以通过调节miR-610/AKT3轴以促进多发性骨髓瘤细胞的增殖。Wang等<sup>[27]</sup>提出JAK2/STAT3信号通路在肝癌细胞EMT进程中起着不可或缺的作用,沉默FEZF1-AS1能够抑制STAT3的磷酸化,且敲低FEZF1-AS1后N-钙粘蛋白(N-cadherin)和Vimentin表达降低, E-cadherin表达升高,从而抑制了EMT过程。然而, FEZF1-AS1在EGFR-TKIs耐药中的作用机制仍需进一步深入研究,为实现其临床潜力提供新的理论基础。

## 5 总结及展望

综上所述, lncRNA *FEZF1-AS1*作为一种致癌基因,通过招募多梳抑制复合体、竞争内源性RNA、调控信号通路等方式在NSCLC细胞增殖、侵袭、转移等恶性生物学过程中发挥关键的调节作用。全面深入地了解FEZF1-AS1,也将在NSCLC的诊断、治疗以及预后评估等临床应用中产生重要的价值。

## 参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. doi: 10.3322/caac.21442
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271-289. doi: 10.3322/caac.21349
- Lee DH. Treatments for *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): The road to a success, paved with failures. *Pharmacol Ther*, 2017, 174: 1-21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.001
- Zhang H, Chen Z, Wang X, et al. Long non-coding RNA: a new player in cancer. *J Hematol Oncol*, 2013, 6: 37. doi: 10.1186/1756-8722-6-37
- St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet*, 2015, 31(5): 239-251. doi: 10.1016/j.tig.2015.03.007
- Meseure D, Drak Alsibai K, Nicolas A, et al. Long noncoding RNAs as new architects in cancer epigenetics, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 320214. doi: 10.1155/2015/320214
- Shi C, Sun L, Song Y. FEZF1-AS1: a novel vital oncogenic lncRNA in multiple human malignancies. *Biosci Rep*, 2019, 39(6). doi: 10.1042/BSR20191202
- Daniel C, Lagergren J, Ohman M. RNA editing of non-coding RNA and its role in gene regulation. *Biochimie*, 2015, 117: 22-27. doi: 10.1016/j.biochi.2015.05.020
- Gu J, Li Y, Fan L, et al. Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in stomach adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49201-49216. doi: 10.18632/oncotarget.17329
- Wu X, Zhang P, Zhu H, et al. Long noncoding RNA FEZF1-AS1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumorigenesis via activation of Wnt signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1103-1108. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.113
- Liu W, Li Y, Zhang Y, et al. Circulating long non-coding RNA FEZF1-AS1 and AFAP1-AS1 serve as potential diagnostic biomarkers for gastric cancer. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 152757. doi: 10.1016/j.prp.2019.152757
- Liu YW, Xia R, Lu K, et al. LincRNA FEZF1-AS1 represses p21 expression to promote gastric cancer proliferation through LSD1-mediated *H3K4me2* demethylation. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 39. doi: 10.1186/s12943-017-0588-9
- Chen N, Guo D, Xu Q, et al. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 facilitates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11271-11283. doi: 10.18632/oncotarget.7168
- Bian Z, Zhang J, Li M, et al. LncRNA-FEZF1-AS1 promotes tumor proliferation and metastasis in colorectal cancer by regulating PKM2 signaling. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4808-4819. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2967
- Zhang Z, Sun L, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes breast cancer stemness and tumorigenesis via targeting miR-30a/Nanog axis. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8630-8638. doi: 10.1002/jcp.26611
- He R, Zhang FH, Shen N. LncRNA FEZF1-AS1 enhances epithelial-mesenchymal transition (EMT) through suppressing E-cadherin and regulating WNT pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 331-338. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.057
- Gong W, Cao Y, Wang Y, et al. Upregulation of LncRNA FEZF-AS1 is associated with advanced clinical stages and family history of cancer in patients with NSCLC. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(6): 857-861. doi: 10.1016/j.prp.2018.04.014
- Liu Z, Zhao P, Han Y, et al. LncRNA FEZF1-AS1 is associated with prognosis in lung adenocarcinoma and promotes cell proliferation, migration, and invasion. *Oncol Res*, 2018, 27(1): 39-45. doi: 10.3727/096504018X15199482824130
- Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 76-84. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371
- Jin S, Chen S, Ma Y, et al. LincRNA FEZF1-AS1 contributes to the proliferation of LAD cells by silencing p57 expression. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103004-103013. doi: 10.18632/oncotarget.21265
- Vlachos P, Nyman U, Hajji N, et al. The cell cycle inhibitor p57(Kip2) promotes cell death via the mitochondrial apoptotic pathway. *Cell*

- Death Differ, 2007, 14(8): 1497-1507. doi: 10.1038/sj.cdd.4402158
- 22 Cheng N, Li X, Zhao C, *et al.* Microarray expression profile of long non-coding RNAs in EGFR-TKIs resistance of human non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 833-839. doi: 10.3892/or.2014.3643
- 23 Wang B, Jiang H, Wang L, *et al.* Increased MIR31HG lncRNA expression increases gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines through the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3494-3500. doi: 10.3892/ol.2017.5878
- 24 Cheng N, Cai W, Ren S, *et al.* Long non-coding RNA UCA1 induces non-T790M acquired resistance to EGFR-TKIs by activating the AKT/mTOR pathway in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(27): 23582-23593. doi: 10.18632/oncotarget.4361
- 25 Pan H, Jiang T, Cheng N, *et al.* Long non-coding RNA BC087858 induces non-T790M mutation acquired resistance to EGFR-TKIs by activating PI3K/AKT and MEK/ERK pathways and EMT in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49948-49960. doi: 10.18632/oncotarget.10521
- 26 Li QY, Chen L, Hu N, *et al.* Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes cell growth in multiple myeloma via miR-610/Akt3 axis. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1727-1732. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.094
- 27 Wang YD, Sun XJ, Yin JJ, *et al.* Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes cell invasion and epithelial-mesenchymal transition through JAK2/STAT3 signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 134-141. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.116

(收稿: 2019-12-27 修回: 2020-02-12 接受: 2020-02-16)

(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Chen J, Yin R, Liu XY. Progress in Role of FEZF1-AS1 in Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(4): 294-298. [陈槿, 尹荣, 刘歆茵. FEZF1-AS1在非小细胞肺癌中的研究进展. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(4): 294-298.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.05