

中药调控肿瘤中 LncRNAs 研究进展

曾 淇， 袁云云， 孙 瀚， 凌 霜， 许锦文， 刘 俊*
(上海中医药大学交叉科学研究院，上海 201203)

摘要：长链非编码 RNA (LncRNAs) 作为非编码 RNA 中一类重要的组成部分，在多种类型的肿瘤中存在异常表达，作为致癌因子或肿瘤抑制因子参与调控肿瘤的增殖、凋亡、侵袭等进程。中药治疗肿瘤具有多途径、多环节、多靶点的特点，主要是通过改善肿瘤微环境、逆转肿瘤耐药性、调节肿瘤免疫应答等发挥药理作用。本文通过将中药对肿瘤长链非编码 RNA 的调控作用进行总结，以期对治疗肿瘤提供新思路。

关键词：中药；肿瘤；长链非编码 RNA (LncRNAs)

中图分类号：R289 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2020)10-2691-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.10.029

肿瘤是当今社会严重威胁人类生命健康的重大疾病之一，对其预防和治疗已成为世界医学领域的难题，临床常用的治疗手段（如放疗、化疗等）存在毒副作用大、预后较差等缺点。中药作为一种天然药物，具有多靶点、多效应、毒副作用低等特点，可以通过抑制肿瘤细胞的生长和增殖、介导肿瘤自噬或凋亡等方面发挥药理作用^[1]；对临床化疗治疗具有协同作用，可延长患者的生存期，减少肿瘤的复发和转移^[2]；还可显着降低放疗或化疗的不良反 应，提高患者的免疫力和生活质量等^[3]。目前常用于肿瘤治疗的中药复方、单味中药及中药单体主要包括中药（复方补中益气汤、参麦注射液、消癌平注射液等）；单味中药 [黄芪 (*Astragalus membranaceus*)、苦参 (*Sophora flavescens*)、槐耳 (*Trametes robiniophila* Murr)]，其活性成分主要包括黄芪多糖、苦参碱 (matrine)、氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT)、槐耳多糖等；中药单体白藜芦醇 (resveratrol, Res)、紫杉醇 (paclitaxel, PTX)、姜黄素 (curcumin) 等。由于近年来针对非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs) 的肿瘤调控研究备受关注，特别是长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs) 已然成为研究的热点，因此本文对中药参与调控 LncRNAs 加以总结，希望对未来中药在肿瘤领域的研究开发提供一定的理论依据。

1 LncRNAs 的功能特点及分类

LncRNAs 是一类长度大于 200 个核苷酸、具有调控基因表达水平但无蛋白质编码功能的 RNAs，曾被认为是基因组中的“噪音”和“暗物质”，为 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNA Pol II) 转录后的副产物，并不具备生物学功能^[4]；近年来研究表明，LncRNAs 在表观遗传水

平、转录水平、翻译水平、蛋白修饰等方面发挥重要的调控作用^[5]。根据其在基因组中的位置，可大致分为 5 种类型：(1) 正义长链非编码 RNAs (sense LncRNAs)；(2) 反义长链非编码 RNAs (antisense LncRNAs)；(3) 双向长链非编码 RNAs (bidirectional LncRNAs)；(4) 内含子型长链非编码 RNAs (intronic LncRNAs)；(5) 基因间长链非编码 RNAs (long intergenic noncoding RNAs, lincRNAs)，如图 1 所示^[6]。

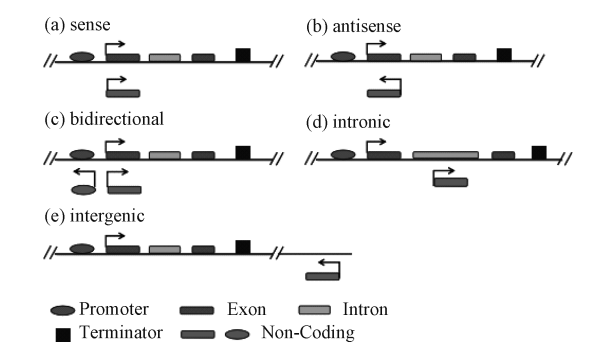


图 1 LncRNAs 基因座示意图

目前研究与肿瘤发生发展关系密切的 LncRNAs 主要集中在 H19、HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、肺腺癌转移相关转录因子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、母系表达基因 3 (maternal expressed gene 3, MEG3) 等。研究表明 LncRNAs 与肿瘤的发生、发展密切相关，并可能成为多种类型癌症的独立生物标志物。近年来研究表明，中药主要是通过调控 LncRNAs 表达，影响下游信号通路，从而发

收稿日期：2019-12-05
基金项目：国家自然科学基金（81973511）；上海中医药大学预算内项目（2016YSN14）
作者简介：曾 淇（1993—），男，硕士生，从事中药对肿瘤细胞非编码 RNA 调控研究。Tel: (021) 51322534, E-mail: zengqi0903@163.com
* 通信作者：刘 俊（1976—），女，博士，副研究员，从事中药对非编码 RNA 调控研究。Tel: (021) 51322534, E-mail: junliu1995@163.com

挥抗肿瘤作用，这可能是未来新型抗肿瘤药物研发的方向，值得我们深入研究。因此，本文总结中药对肿瘤中 LncRNAs 的调控作用研究，以期对临床中药治疗肿瘤提供新思路。

2 中药对肿瘤中 LncRNAs 的影响

2.1 中药对 LncRNA MALAT1 调控作用研究 LncRNA MALAT1 编码基因长为 6.7 kb，位于染色体 11q13.1 上。作为最早被发现的 LncRNAs 之一，MALAT1 率先在非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）中被发现，后续研究则证实 MALAT1 与肺癌、子宫内膜肉瘤、子宫颈癌、肝细胞肝癌、结直肠癌等多种人类恶性肿瘤密切相关^[7-8]。已有研究表明 MALAT1 在多种癌症的进展中发挥促癌作用，MALAT1 的功能与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡等密切相关，在临床应用研究中被认为是诊断和预测癌症的潜在生物标志物，并且还可作为治疗特定肿瘤的治疗靶标^[9]。

现今针对 MALAT1 的中药研究主要集中在白藜芦醇、氧化苦参碱等。白藜芦醇（Res）是从中药虎杖 *Polygonum cuspidatum* 中提取的一种天然抗氧化剂，早在 1993 年 Jayatilake 等研究发现 Res 具有抗癌活性，后续研究证实 Res 对乳腺癌、前列腺癌、皮肤癌等多种恶性肿瘤具有抑制作用，其主要通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期来抑制肿瘤生长^[10]。Ji 等^[11]研究证明 Res 可通过下调结直肠癌（carcinoma of colon and rectum, CRC）细胞中 LncRNA MALAT1 的表达，阻止 β-链蛋白（β-catenin）从细胞质转移到细胞核，导致 c-myc 和 MMP-7 等原癌基因的表达下调，降低 Wnt/β-catenin 通路的信号传导，从而抑制 CRC 的侵袭和转移进程，但是 MALAT1 和 β-catenin 之间目前尚无直接关联的研究进展。在骨肉瘤细胞中，下调 MALAT1 可通过 MALAT1/EZH2 途径上调 E-钙黏蛋白（E-cadherin）的表达，E-钙黏蛋白可在细胞膜形成 β-catenin/E-cadherin 复合物来负向调节 β-catenin^[12]，推测 Res 可能是通过下调 MALAT1，调节 MALAT1/EZH2 途径来阻止 β-catenin 从细胞质转移到细胞核。氧化苦参碱（OMT）为中药苦参中一种主要活性成分，研究表明 OMT 在多种癌症中发挥抗肿瘤作用，主要通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期，下调 Wnt/β-catenin 信号通路等方式发挥其抗癌活性^[13-14]。Xiong 等^[15]研究证明 OMT 可通过下调 MALAT1 的表达来抑制 CRC 细胞的迁移和侵袭，但其中机制尚未证实，且长期使用 OMT 导致 CRC 细胞的耐药性，被证实与 MALAT1 表达上调有关；临床数据也证明 OMT 治疗的 CRC 患者预后不良与 LncRNA MALAT1 的高表达有关，提示 LncRNA MALAT1 可能是治疗 CRC 患者的有效靶标，这为未来临床研究提供了一个重要方向。

2.2 中药对 LncRNA MEG3 的影响 LncRNA MEG3 是一种由母系印记基因编码的癌症相关 LncRNA，定位于人类染色体 14q32 区域，长度约为 1.6 kb。与正常组织相比，MEG3 在许多恶性肿瘤中表达量降低或丢失，如人垂体肿

瘤、宫颈癌、尿路上皮癌、前列腺癌等^[16]。已有研究表明 MEG3 为一种肿瘤抑制因子，参与调控多种癌症相关信号通路，主要是通过 p53 蛋白相互作用激活 p53 介导的转录活性来发挥抑癌作用^[17]。此外，MEG3 表达水平与癌症临床病理分级之间有显著的相关性，可作为癌症诊断和预后的检测指标^[18]。

针对 MEG3 的中药药理研究主要集中在白藜芦醇、姜黄素等，作为一种天然多酚类化合物，Res 存在于葡萄、花生等多种植物中。Liu 等^[19]研究表明在人神经胶质瘤细胞系（U251、U87）中，联合使用阿霉素（doxorubicin, DOX）和 Res 可诱导肿瘤细胞凋亡，同时上调细胞中 MEG3 的表达水平；MEG3 可通过 P53 途径诱导非小细胞肺癌细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用^[20]，猜测 DOX 和 Res 联合使用可能是通过上调 LncRNA MEG3，介导 P53 途径来发挥药理作用。姜黄素是从姜黄属植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的一种天然有效成分，具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多种药理活性，已有研究揭示了其抗肿瘤机制，包括诱导细胞凋亡、抑制血管生成、增强化疗和放疗的敏感性等^[21]。卵巢癌细胞中 miR-214 可通过靶向 PTEN/Akt 途径提高细胞的顺铂耐药性^[22]，Zhang 等^[23]研究证实姜黄素可通过上调卵巢癌细胞和细胞外囊泡中 MEG3 的表达来降低 miR-214 的表达，从而降低卵巢癌细胞对顺铂的耐药性。Zamani 等^[24]研究表明姜黄素可上调肝细胞癌（hepatocellular cancer, HCC）中 epigenetic microRNA（epi-miRs）的表达，随后通过降低 DNA 的甲基化水平来增加抑癌基因 MEG3 的表达，从而发挥抗肿瘤作用。

2.3 中药对 LncRNA H19 的调控作用研究 LncRNA H19 基因位于染色体 11p15.5 端粒区，在出生后其表达下调，并且在肿瘤发生发展中发挥促进作用。LncRNA H19 在多种实体瘤中的表达上调，包括乳腺癌、食道癌、膀胱癌和结直肠癌等^[25]，提示 H19 可能作为肿瘤诊断和预后评价的一个潜在生物标志物。关于 H19 的调控机制主要集中在 H19 通过正向调控 miR-675、降低肿瘤抑制基因的表达水平来促进肿瘤的发生发展^[26]。此外，H19 还可作为竞争性内源 RNA（competing endogenous RNA, ceRNA）结合 miRNA 从而促进上皮间质转化，提高肿瘤转移和入侵的能力^[27]。

针对 LncRNA H19 的中药药理研究主要集中在中药复方三黄泻心汤、单味药槐耳、中药活性成分姜黄素等。三黄泻心汤为我国流传千年的经典方剂，由黄连、大黄、黄芩三味中草药组成，临床主治邪火内炽，迫血妄行，临床上对由幽门螺旋杆菌引起的胃炎具有抗炎和保护胃黏膜的作用。刘清君等^[28]进一步证实它能够显著抑制幽门螺旋杆菌存在情况下胃癌细胞的增殖，并降低 LncRNA H19 表达水平，但其中调控作用机制尚不清楚；槐耳为寄生于槐树上的木耳，已被证明为癌症治疗的有效佐剂，在肝癌、乳腺癌、卵巢癌等多种癌症中具有良好的治疗效果，主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞死亡、抑制肿瘤诱导的血管生成、阻止肿瘤转移来发挥药理作用^[29]。LncRNA

H19 可以通过 miR-675 靶向乳腺癌中泛素连接酶 E3 家族成员 c-Cbl 和 Cbl-b, 激活酪氨酸激酶受体 EGFR 和 c-Met, 导致其下游 Akt 和 ERK 信号通路的激活, 促进乳腺癌细胞增殖和迁移^[30], 王继军等^[31]研究表明槐耳可以通过下调 H19 和 miR-675-5p 的表达, 抑制 LncRNA-H19/ miR-675-5p/CBL 信号传导途径, 进而抑制乳腺癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡。

2.4 中药对 LncRNA HOTAIR 的影响 LncRNA HOTAIR 基因定位于人类 12q13.13 染色体上, 以反式转录方式调控基因的表达, 主要通过重塑染色质、促进蛋白质泛素化、作为 miRNA 海绵体“吸附”miRNA 等方式调控基因表达过程^[32]。最近临床研究表明 HOTAIR 表达与多种肿瘤的发生发展及转移预后密切相关, 如乳腺癌、胆囊癌、胰腺癌等, 高表达 HOTAIR 能抑制抑癌基因的表达, 促进肿瘤复发转移, 而下调 HOTAIR 表达则降低肿瘤细胞的转移增殖能力^[33]; 在大多数肿瘤中, HOTAIR 主要通过结合多梳抑制复合物 2 (Polycomb Repressive Complex 2, PRC2) 和赖氨酸特异性脱甲基酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 复合体使组蛋白 (trimethylation of lysine 27 on histone H3, H3K27me3) 去甲基化, 从而调控同源异形盒基因 D (homeobox D, HOXD) 的表达使其沉默^[34]。

针对 LncRNA HOTAIR 的中药药理研究主要集中在中药活性成分蟾蜍灵、薯蓣皂苷元等。蟾蜍灵是从蟾蜍的耳后腺及表皮腺体分泌物中提取出的主要有效活性成分, 已有研究表明 miRNA 参与其抗癌活性, 而 LncRNA 可通过与 miRNA 相互作用调节各种生物学功能, 在前列腺癌细胞中 HOTAIR 上调能够竞争性结合 miR-520b, 使 miR-520b 抑制的靶基因 FGFR1 表达水平上调, 从而促进肿瘤的增殖, 蟾蜍灵可通过下调 HOTAIR, 促进 miR-520b 抑制 FGFR1 表达水平, 通过 HOTAIR/miR-520b/FGFR1 途径来发挥药理作用^[35]; 薯蓣皂苷元 (diosgenin, Dio) 是从中药川地龙或黄姜中提取的一种甾体皂苷元, 薯蓣皂苷 (dioscin) 及它对多种肿瘤细胞具有抑制作用, 具有多靶点、多环节、多效应的特点, Ma 等^[36]研究发现它可剂量依赖性地抑制胃癌细胞的增殖, 并下调胃癌细胞中 HOTAIR 的表达水平, 在胃癌细胞中沉默 HOTAIR 的表达也可显著抑制胃癌细胞的增殖, 这表明该成分可能是通过降低 HOTAIR 的表达水平抑制胃癌的增殖, 但其作用机制尚需要进一步的研究来阐明。

3 结语

我国中医药文化历史悠久, 资源丰富, 随着中药药理研究的不断深入, 中药也因不良反应低、毒副作用小等优势逐渐被大家认可。中药可以在多层次、多方面领域发挥药理作用, 通过调控肿瘤相关 LncRNAs 直接或间接地发挥抗肿瘤作用, 这是相关研究的一个新方向。但是目前开发针对 LncRNAs 临床有效抗肿瘤中药仍然存在众多问题, 主要体现在临床中药成分复杂, 药理作用复杂; LncRNAs 序列保守性较低, 只有约 12% 存在于人类之外的其它生物,

具有较高的种属特异性, 对于中药药理研究的设计提出了更高的要求; 部分 LncRNAs 表达也存在时空表达特异性, 对给药时间的选择也需要慎重考虑; 很多长链非编码 RNA 是利用生物分析软件分析确认, 目前能够明确功能 LncRNAs 数量并不多, 且 LncRNAs 参与调控的作用机制也不尽相同。基于上述原因, 希望能够在以中医药理论为背景的条件下利用现代科学技术进一步深入研究, 通过人源化动物模型、生物信息学分析、高通量实验等多种手段寻找针对功能明确 LncRNAs 的临床有效中药, 使其在抗肿瘤方面发挥更大的作用, 为人类健康做出更大的贡献。

参考文献:

[1] Tang J, Feng Y, Tsao S, *et al.* Berberine and *Coptidis Rhizoma* as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(1): 5-17.

[2] Pandey A, Vishnoi K, Mahata S, *et al.* Berberine and curcumin target survivin and stat3 in gastric cancer cells and synergize actions of standardchemotherapeutic 5-Fluorouracil [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(8): 1293-1304.

[3] Qi F, Li A, Inagaki Y, *et al.* Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemo- or radio-therapy for cancer [J]. *Biosci Trends*, 2010, 4(6): 297-307.

[4] Struhl K. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(2): 103-105.

[5] Yap K L, Li S, Muñoz-Cabello A M, *et al.* Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a[J]. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662-674.

[6] Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.

[7] Ji P, Diederichs S, Wang W, *et al.* MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.

[8] Guo F, Li Y, Liu Y, *et al.* Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(3): 224-229.

[9] Zhao M, Wang S, Li Q, *et al.* MALAT1: a long non-coding RNA highly associated with human cancers[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 19-26.

[10] Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts *in vivo*[J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(1): 113-122.

[11] Ji Q, Liu X, Fu X, *et al.* Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78700.

[12] Zhang Z C, Tang C, Dong Y, *et al.* Targeting LncRNA-MALAT1 suppresses the progression of osteosarcoma by altering

the expression and localization of β -catenin [J]. *J Cancer*, 2018, 9(1): 71-80.

[13] Song G, Luo Q, Qin J, *et al.* Effects of oxymatrine on proliferation and apoptosis in human hepatoma cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2006, 48(1): 1-5.

[14] Zhang Y, Piao B, Zhang Y, *et al.* Oxymatrine diminishes the side population and inhibits the expression of β -catenin in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(Suppl 1): S99-S107.

[15] Xiong Y, Wang J, Zhu H, *et al.* Chronic oxymatrine treatment induces resistance and epithelial-mesenchymal transition through targeting the long non-coding RNA MALAT1 in colorectal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 967-976.

[16] Zhang J, Yao T, Wang Y, *et al.* Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(1): 104-113.

[17] Zhu J, Liu S, Ye F, *et al.* Long noncoding RNA MEG3 interacts with p53 protein and regulates partial p53 target genes in hepatoma cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e139790.

[18] He Y, Luo Y, Liang B, *et al.* Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73282-73295.

[19] Liu Q, Sun S, Yu W, *et al.* Altered expression of long non-coding RNAs during genotoxic stress-induced cell death in human glioma cells [J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(2): 283-292.

[20] Lu K H, Li W, Liu X H, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 461-461.

[21] Ali S, Ahmad A, Banerjee S, *et al.* Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3606-3617.

[22] Yang H, Kong W, He L, *et al.* MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 425-433.

[23] Zhang J, Liu J, Xu X, *et al.* Curcumin suppresses cisplatin resistance development partly via modulating extracellular vesicle-mediated transfer of MEG-3 and miR-214 in ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(3): 479-487.

[24] Zamani M, Sadeghizadeh M, Behmanesh M, *et al.* Dendrosomal curcumin increases expression of the long non-coding RNA gene MEG3 via up-regulation of epi-miRs in hepatocellular cancer [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(10): 961-967.

[25] Lottin S, Adriaenssens E, Dupressoir T, *et al.* Overexpression of an ectopic H19 gene enhances the tumorigenic properties of breast cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(11): 1885-1895.

[26] Tsang W P, Ng E K, Ng S S, *et al.* Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(3): 350-358.

[27] Liang W C, Fu W M, Wong C W, *et al.* The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22513-22525.

[28] 刘清君, 田旭东, 武正权, 等. 三黄泻心汤对胃癌细胞增殖的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(31): 6028-6032.

[29] Pan J, Yang C, Jiang Z, *et al.* *Trametes robiniophila* Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1541-1549.

[30] Vennin C, Spruyt N, Dahmani F, *et al.* H19 non coding RNA-derived miR-675 enhances tumorigenesis and metastasis of breast cancer cells by downregulating c-Cbl and Cbl-b [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29209-29223.

[31] 王继军. 槐耳通过 lncRNA-H19 抑制乳腺癌进展的分子机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.

[32] 张蔚, 毛林, 胡晓霞. lncRNA HOTAIR 在妇科恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2016, 25(7): 546-548.

[33] Zhang S, Chen S, Yang G, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR as an independent prognostic marker in cancer: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105538.

[34] Cai B, Song X Q, Cai J P, *et al.* HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA [J]. *Neoplasma*, 2014, 61(4): 379-391.

[35] Zhang J J, Zhou X H, Zhou Y, *et al.* Bufalin suppresses the migration and invasion of prostate cancer cells through HOTAIR, the sponge of miR-520b [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(9): 1228-1236.

[36] Ma T, Wang R P, Zou X. Dioscin inhibits gastric tumor growth through regulating the expression level of lncRNA HOTAIR [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 383.