

郭晨博,毛玉宁,张延英,等. 长链非编码 RNA 在胰腺癌吉西他滨耐药研究中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 131-136.

Guo CB, Mao YN, Zhang YY, et al. Role of long noncoding RNAs in gemcitabine resistance of pancreatic cancer [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 131-136.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.018

长链非编码 RNA 在胰腺癌吉西他滨耐药研究中的作用

郭晨博^{1,2}, 毛玉宁^{2,3}, 张延英¹, 汪永锋^{1*}, 师长宏^{2*}

(1.甘肃中医药大学,兰州 730030;2.空军军医大学实验动物中心,西安 710032;
3.延安大学医学院,陕西 延安 716000)

【摘要】 获得性耐药是引起胰腺癌高致死率的主要原因,其中吉西他滨耐药在临床中最为常见。探究胰腺癌吉西他滨耐药的具体分子机制,有助于临床合理使用吉西他滨,提高患者的生活质量和生存率。长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)被报道在胰腺癌吉西他滨耐药中发挥着重要作用,并具有肿瘤耐药后特异性表达的特点,可能成为恢复胰腺癌吉西他滨敏感性的理想靶点。本文通过总结各种 lncRNA 在胰腺癌吉西他滨耐药中的具体作用机制,以期探索基于 lncRNA 筛选胰腺癌吉西他滨耐药可能的治疗靶点。

【关键词】 长链非编码 RNA;胰腺癌;吉西他滨耐药

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0131-06

Role of long noncoding RNAs in gemcitabine resistance of pancreatic cancer

GUO Chenbo^{1,2}, MAO Yuning^{2,3}, ZHANG Yanying¹, WANG Yongfeng^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China. 2. Laboratory Animal Center, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032. 3. Yanan University School of Medicine, Yanan 716000)

【Abstract】 Acquired drug resistance is a major cause of high lethality in pancreatic cancer. Gemcitabine resistance is the most common in the clinic. Exploring the specific molecular mechanism of gemcitabine resistance in pancreatic cancer will facilitate using gemcitabine rationally in the clinic and improve the quality of life and survival of patients. Long non-coding RNAs (lncRNAs) play an important role in gemcitabine resistance of pancreatic cancer. Because of specific expression after drug resistance in tumors, lncRNAs have become ideal targets to restore gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer. In this review, we summarize the specific mechanisms of various lncRNAs in gemcitabine resistance of pancreatic cancer to explore possible therapeutic targets related to lncRNA to alleviate gemcitabine resistance of pancreatic cancer.

【Keywords】 long non-coding RNA; pancreatic cancer; gemcitabine resistance

【基金项目】 国家自然科学基金(31572340,31772546)。

【作者简介】 郭晨博(1995—),男,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤的生物学性状及中医药防治基础研究。E-mail: 821962209@qq.com

【通信作者】 师长宏(1973—),男,教授,研究方向:人类疾病动物模型。E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

汪永锋(1967—),男,教授,研究方向:医学解剖学研究。E-mail: wyf@gszy.edu.cn

* 共同通信作者

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是全球危害最严重的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位于恶性肿瘤的第七位和第六位。手术切除仍是 PC 患者唯一可能治愈的手段,但由于 PC 早期缺乏临床症状和体征,直到晚期才被发现,导致手术效果不佳^[1]。虽然近几年免疫疗法在 PC 治疗方面取得了一定的进展,但化疗仍然是 PC 治疗的主要手段^[2]。吉西他滨(gemcitabine, GEM)是治疗 PC 的一线化疗药物,由于长期使用 GEM 容易产生耐药性,导致其治疗效果不佳^[3]。因此深入研究 GEM 产生耐药的原因和机制对 PC 的治疗具有重要的意义。

文献报道胰腺癌吉西他滨耐药与细胞自噬、肿瘤细胞干性、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等多种肿瘤表型密切相关^[4]。胰腺癌吉西他滨耐药具体的调控机制并不明确,明确其机制有助于改善吉西他滨的治疗效果。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)具有调控细胞自噬、肿瘤细胞干性、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞凋亡等多种生物学途径,研究表明 lncRNA 可通过以上途径调控肿瘤细胞耐药^[5]。本文对 lncRNAs 在胰腺癌耐药中的作用进行归纳总结,以期为临床提高 GEM 敏感性提供理论基础,为探索新的干预靶点提供思路。

1 lncRNA

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一种大小超过 200 bp 的非编码 RNA,异常表达的 lncRNA 与肿瘤的发生、发展密切相关, lncRNA 可以通过与 DNA、RNA 以及蛋白质相互作用,调节蛋白质/RNA 稳定性^[6]。lncRNA 调节细胞生物学活动取决于其在细胞中的定位:在细胞核中 lncRNA 通过染色质相互作用和重塑来调节转录程序,并通过支架建立核室的空间组织。例如: lncRNA 作为诱饵调控蛋白与 DNA 或其他蛋白的结合^[7]。lncRNA-生长停滞特异性转录物 5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)充当诱饵,使效应蛋白与受体蛋白结合,从而使肿瘤转移和耐药^[8]; lncRNA 浆细胞瘤多样异位基因(plasmacytomavariant translocation 1, PVT1)中含有几个基因内增强子,能通过调节 MYC 癌基因启动子的转录,抑制 MYC 癌基因的表达,从而调控肿瘤的发展与耐药^[8]。在细胞质中, lncRNA 的功能是介导

信号转导途径、翻译程序和基因表达的转录后调控。例如: lncRNA-HOX 转录反义 RNA(HOX transcription antisense intergenic RNA, HOTAIR)可以海绵化 miRNA,消除 lncRNA HOTAIR 对癌基因的促进作用,使肿瘤耐药^[9]; lncRNA ANRIL 通过染色质修饰复合物调节顺式和反式基因,以及影响 microRNA 信号网络调控肿瘤的发展^[10]; lncRNA 作为竞争性内源 RNA(ceRNAs),可以隔离 miRNA,从而阻止其靶向 mRNA 的抑制, lncRNA SNHG14 被发现作为 miRNA 的竞争性内源 RNA,调节癌症中癌基因的表达从而调控肿瘤的发展^[11];长基因间非蛋白编码 RNA(reprogramming regulator, linc-ROR)首次在诱导多能干细胞(iPSCs)中被发现,受到肿瘤多能因子的影响,从而促进肿瘤的发展^[12]。linc-DYNC2H1-4 主要位于胞浆中,可以海绵化靶向 miRNA,以恢复 EMT 和 CSC 相关基因的表达^[13]。lncRNA 通过多种方式在表观遗传、转录、转录后、翻译和翻译后水平发挥调控作用,影响耐药性的产生,可能成为多种癌症诊断的新标记物和治疗的重要靶点。

2 lncRNA 通过调节细胞自噬调控胰腺癌吉西他滨耐药

自噬是细胞质成分在细胞内降解的一种机制,在应激条件下维持细胞内稳态。在肿瘤中,自噬具有抑制肿瘤和支持肿瘤进展的双重作用,它参与耐药的发展,使肿瘤细胞不受化疗药物的影响,也可杀死不活跃的肿瘤细胞,因此自噬在肿瘤耐药中起到了关键作用^[14]。研究表明,胰腺癌吉西他滨耐药和自噬有着非常密切的关系,而 lncRNA 在自噬调控中至关重要,通过调节自噬相关 lncRNA 可恢复胰腺癌吉西他滨的敏感性^[15]。lncRNA 调节自噬的具体机制可以分为 3 类:(1) lncRNA 充当竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)结合 miRNA 以调节 miRNA 表达,从而影响自噬进程;(2) lncRNA 通过影响自噬相关基因的表达;(3) lncRNA 通过 Wnt/ β -catenin 途径抑制自噬介导的细胞凋亡^[16]。构建胰腺癌吉西他滨耐药细胞株,是研究 lncRNA 在胰腺癌吉西他滨耐药中作用的基础。Wang 等^[17]探究 lncRNA ANRIL 在胰腺癌吉西他滨耐药中的机制发现 lncRNA ANRIL 通过靶向 miR-181a,激活 HMGB1 诱导的细胞自噬,从而增强胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药。Zhang 等^[18]通过体外实验发现 lncRNA SNHG14 通过分泌 miR-101 激活

胰腺癌细胞自噬增强吉西他滨耐药性。Zhou 等^[19]通过体外实验发现 lncRNA PVT1 通过激活 Wnt/ β -catenin 和调节 miR-6195p/Pygo2 以及 miR-619-5p/ATG14 轴的自噬途径,从而促进胰腺癌对吉西他滨的耐药性;在体内 CDX 模型中验证了 lncRNA PVT1 在胰腺癌吉西他滨耐药中的作用。Li 等^[20]在体外实验中发现 linc-ROR 通过 miR-124/PTBP1/PKM2 轴诱导自噬使胰腺癌细胞对吉西他滨产生耐药;再利用 PDX 模型验证了 linc-ROR 在胰腺癌吉西他滨耐药中的作用。

肿瘤耐药细胞通过调节自噬增加对化疗的抵抗力,自噬在胰腺癌吉西他滨耐药中发挥着重要的作用,但目前自噬调控的机制并不明确,这给临床通过抑制自噬增加胰腺癌吉西他滨敏感性的研究带来了困扰。已有报道称 lncRNA PVT1 是一种致癌基因,作为 ceRNA 或分子海绵负调控 miRNA 调节自噬促进了肿瘤的发展和化疗药物耐药,lncRNA PVT1 可能通过诱导自噬调节胰腺癌吉西他滨耐药^[21]。在未来研究中 lncRNA PVT1 可能成为治疗胰腺癌吉西他滨耐药的新靶点^[22]。

3 lncRNA 通过调节肿瘤细胞干性调控胰腺癌吉西他滨耐药

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤细胞的一个亚群,可以驱动肿瘤的发生与复发,CSCs 是肿瘤发生的来源,也是肿瘤化疗耐药的原因之一。CSCs 对化疗和放疗均有抵抗作用,放化疗后残留的 CSCs 能够促进肿瘤复发和对放化疗产生抵抗^[23]。研究发现,PC 在经过吉西他滨治疗后,胰腺癌细胞内 CSCs 的含量显著增加。lncRNAs 是 CSCs 的关键调控因子,能够促进肿瘤耐药^[24]。在膀胱癌中 lncRNAs 通过增加 CSCs 在肿瘤中的比例使化疗药物产生耐药^[25]。综上所述 lncRNA、CSCs 和耐药这 3 者可能有着密切的关系。Liu 等^[26]采用胰腺癌细胞株 PANC-1、ASPC-1、CAPAN-2、SW1990,通过实验发现 lncRNA GAS5 能逆转 CSCs 介导的吉西他滨耐药。Wang 等^[27]构建胰腺癌 PANC-1 吉西他滨耐药细胞株,通过实验发现吉西他滨通过诱导 lncRNA HOTAIR 表达进而诱导胰腺癌干细胞耐药。Gao 等^[28]分别建立了人胰腺癌 BxPC-3-Gem 耐药细胞和 PDX 模型,体内外实验发现 linc-DYNC2H1-4 通过分泌 miR-145 促进 CSCs 使胰腺癌吉西他滨耐药。lncRNA 不止是可以通过促进肿瘤细胞干性促进肿瘤细胞产生耐药,部分 lncRNA 也可通过调节

肿瘤细胞干性逆转耐药。Yoshida 等^[29]建立 BxPC3 耐药株 CDX 模型,通过实验发现 lncRNA PVT1 通过调控胰腺癌细胞中 CSCs 的含量逆转胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。

综上所述,CSCs 与胰腺癌吉西他滨耐药有着密切的联系,研究 CSCs 与吉西他滨耐药的关系,可为临床上治疗胰腺癌吉西他滨耐药提供新的思路和方法。目前,在乳腺癌耐药中,通过调控 CSCs 信号通路的药物已进入临床试验阶段^[30]。已有研究证明 lncRNA PVT1 可在体外和体内增强肝 CSC 能力,主要通过稳定核仁蛋白 NOP2 介导肝细胞获得干细胞样特性,研究发现 lncRNA PVT1 具有调节肿瘤细胞干性的作用^[31],lncRNA PVT1 通过调节肿瘤细胞干性调控胰腺癌吉西他滨耐药,可能为以后临床上肿瘤干性程度高的胰腺癌治疗提供了潜在的靶点。

4 lncRNA 通过调节 EMT 调控胰腺癌吉西他滨耐药

上皮细胞-间充质细胞转变(EMT)是一种使细胞和细胞粘附复合物松散并增强细胞的转移和侵袭特性的胚胎程序。肿瘤细胞需要经历这个转变过程而实现转移,同时使肿瘤细胞获得更强的侵袭性以及细胞凋亡的抵抗性^[32]。研究发现吉西他滨耐药细胞表现出更强的侵袭性,这有可能和肿瘤耐药之后发生 EMT 相关^[33]。lncRNA 可通过内源性竞争 miRNA,调控与 EMT 相关的一些转录因子的表达,进而影响 EMT 进程^[34]。如在胆囊癌中,lncRNA 通过调控 EMT,促进胆管肿瘤细胞吉西他滨耐药^[35]。在胰腺癌中,Liu 等^[26]分别使用胰腺癌细胞株 PANC-1、ASPC-1、CAPAN-2、SW1990 进行体外实验,发现 lncRNA GAS5 通过靶向 miR-221/SOCS3 逆转 EMT 介导的胰腺癌吉西他滨耐药。Gao 等^[28]建立人胰腺癌 BxPC-3-Gem 耐药细胞和肿瘤异种移植模型,发现 linc-DYNC2H1-4 通过分泌 miR-145 促进胰腺癌细胞 EMT 使胰腺癌吉西他滨耐药。

对比肿瘤细胞和肿瘤耐药细胞发现肿瘤耐药细胞表现出了更强的侵袭性,这有可能和 EMT 有关。lncRNA 具有调控 EMT 的作用,需要找出调控 EMT 的关键 lncRNA,研究表明 lncRNA GAS5 是调节 EMT 的关键分子,lncRNA GAS5 可作为 miRNA 或剪切因子的诱饵,通过靶向结合 miRNA 而负性调控 miRNA 下游靶基因的表达调控 EMT^[36],这可能为临床上治疗 EMT 程度高的胰腺癌吉西他滨耐药提供新的靶点。

表 1 lncRNA 在胰腺癌吉西他滨耐药中的作用机制
Table 1 The mechanism of lncrna in gemcitabine resistance of pancreatic cancer

相关表型 Associated phenotypes	lncRNA	上调/下调 Up/down regulation	模型 Model	细胞系 Cell lines	作用靶点 Targets of action	文献 Literature
	lncRNA PVT1	↑	CDX	SW1990, PANC-1	Wnt/ β -catenin, miR-6195p/Pygo2, miR-619-5p/ATG14	[19]
自噬 Autophagy	lncRNA ANRIL	↑	耐药株 Resistant strains	PANC-1	miR-181a, HMGB1	[17]
	lncRNA SNHG14	↑	耐药株 Resistant strains	SW1990	miR-101	[18]
	linc-ROR	↑	PDX	PANC-1, MIAPaCa-2	miR-124/PTBP1/PKM2	[20]
	lncRNA HOTAIR	↑	耐药株 Resistant strains	PANC-1	CSCs	[27]
肿瘤干细胞 Cancer stem cells	lncRNA PVT1	↑	CDX	BxPC3	CSCs	[29]
	lncRNA GAS5	↓	耐药株 Resistant strains	PANC-1, ASPC-1, CAPAN-2, SW19990	miR-221/SOCS3, CSCs	[26]
	linc-DYNC2H1-4	↑	PDX	BxPC-3	miR-145, CSCs	[28]
EMT	lncRNA GAS5	↓	耐药株 Resistant strains	PANC-1, ASPC-1, CAPAN-2, SW19990	miR-221/SOCS3	[26]
	linc-DYNC2H1-4	↑	PDX	BxPC-3	miR-145	[28]

5 总结与展望

胰腺癌被称为“癌王”,5 年内生存率极低,化疗预后差,准确评估患者状况是胰腺癌患者治疗最重要的环节,因此找到胰腺癌吉西他滨耐药的生物标志物有着重要的意义。目前 lncRNA 表达对患者预后的研究发现癌组织和血清中的 lncRNA 与癌旁组织有着明显的差异,而癌组织和血清中的 lncRNA 表达呈正相关,再通过生存曲线分析血清中 lncRNA 表达与癌症患者预后的关系。因此,将以上 lncRNA 进行分析对比,以期寻找到胰腺癌吉西他滨耐药的预后标志物。近几年测定患者唾液中 lncRNA 水平并探讨其作为胰腺癌的早期生物学指标的价值取得了令人满意的成果,提示我们可以从患者体液,如唾液、尿液、血液等标本获取 lncRNA,从而提高其临床应用的可行性^[37]。

研究表明胰腺癌吉西他滨耐药与 lncRNA 关系密切,不同的 lncRNA 通过不同的途径发挥各自的作用(见表 1)。大多数 lncRNA 在胰腺癌吉西他滨耐药中上调,通过直接或间接的调节相关基因的表达影响胰腺癌吉西他滨耐药。其中也有单个 lncRNA 通过调节多个表型发挥作用,例如:lncRNA PVT1 可以通过调节自噬和 CSCs 促使胰腺癌吉西

他滨耐药,lncRNA GAS5 也可通过调节 CSCs 和自噬促进胰腺癌吉西他滨耐药。通过揭示不同 lncRNA 在胰腺癌吉西他滨耐药中的具体作用机制,可为临床治疗胰腺癌吉西他滨耐药带来新的靶向药物。比如 lncRNA H19 的靶向药物 BC-819(DTA-H19),目前正在进行包括 PC 在内的人类恶性肿瘤的临床试验^[38]。目前临床上 PC 早期生物标志物的缺乏和获得性耐药是 PC 治疗的难点,因此,迫切需要寻找一种新的肿瘤生物标志物和治疗靶点来进行早期诊断和治疗。未来应大量开展胰腺癌动物模型实验,进一步深入研究 lncRNA 的潜在机制,发现具有肿瘤耐药后特异性表达的 lncRNA,基于特定 lncRNA 的表达情况对化疗药物的效果进行评判,这将是未来临床上治疗 PC 所要突破的重点问题。综上所述,发现 lncRNA PVT1 可以调控多个表型调节胰腺癌吉西他滨耐药,并在不同的胰腺癌吉西他滨耐药细胞株得到了验证。期望在未来,基于 lncRNA PVT1 在胰腺癌吉西他滨耐药中的研究可以在临床上取得重要的突破。

参考文献:

- [1] Hosein AN, Brekken RA, Maitra A. Pancreatic cancer stroma: an update on therapeutic targeting strategies [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(8): 487-505.

- [2] Springfield C, Jäger D, Büchler MW, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer [J]. Presse Med, 2019, 48(3): e159–e174.
- [3] Wei L, Wen JY, Chen J, et al. Oncogenic ADAM28 induces gemcitabine resistance and predicts a poor prognosis in pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(37): 5590–5603.
- [4] Zahan T, Das PK, Akter SF, et al. Therapy resistance in cancers: phenotypic, metabolic, epigenetic and tumour microenvironmental perspectives [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(18): 2190–2206.
- [5] Lin Z, Lu S, Xie X, et al. Noncoding RNAs in drug-resistant pancreatic cancer: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110768.
- [6] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. Lncation: lncRNA localization and function [J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045.
- [7] Paraskevopoulou MD, Hatzigeorgiou AG. Analyzing miRNA-lncRNA interactions [J]. Methods Mol Biol, 2016, 1402: 271–286.
- [8] 王利然, 杨丽红, 宁文华, 等. 长链非编码 RNA 调控血管新生的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 143–149.
- [9] Rajagopal T, Talluri S, Akshaya RL, et al. HOTAIR lncRNA: A novel oncogenic propellant in human cancer [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 1–18.
- [10] Kong Y, Hsieh CH, Alonso LC. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B locus with roles in cancer and metabolic disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 405.
- [11] Shen S, Wang Y, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 14, a promising biomarker and therapeutic target in malignancy [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 746714.
- [12] Pan Y, Li C, Chen J, et al. The emerging roles of long noncoding RNA ROR (lncRNA-ROR) and its possible mechanisms in human cancers [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(1–2): 219–229.
- [13] Gao Y, Zhang Z, Li K, et al. Linc-DYNC2H1-4 promotes EMT and CSC phenotypes by acting as a sponge of miR-145 in pancreatic cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2924.
- [14] Li YJ, Lei YH, Yao N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer [J]. Chin J Cancer, 2017, 36(1): 52.
- [15] Xu X, Cui L, Zhong W, et al. Autophagy-associated lncRNAs: promising targets for neurological disease diagnosis and therapy [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8881687.
- [16] 白茹梦, 卓帅帅, 孙苗苗, 等. 长链非编码 RNA 在肿瘤细胞自噬中的调控作用 [J]. 中国肿瘤, 2020, 29(5): 373–378.
- [17] Wang L, Bi R, Li L, et al. lncRNA ANRIL aggravates the chemoresistance of pancreatic cancer cells to gemcitabine by targeting inhibition of miR-181a and targeting HMGB1-induced autophagy [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(15): 19272–19281.
- [18] Zhang X, Zhao P, Wang C, et al. SNHG14 enhances gemcitabine resistance by sponging miR-101 to stimulate cell autophagy in pancreatic cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 510(4): 508–514.
- [19] Zhou C, Yi C, Yi Y, et al. lncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 118.
- [20] Li C, Zhao Z, Zhou Z, et al. Linc-ROR confers gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells via inducing autophagy and modulating the miR-124/PTBP1/PKM2 axis [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 78(6): 1199–1207.
- [21] Pan X, Zheng G, Gao C. lncRNA PVT1: a novel therapeutic target for cancers [J]. Clin Lab, 2018, 64(5): 655–662.
- [22] Sun Y, Ren D, Zhou Y, et al. Histone acetyltransferase 1 promotes gemcitabine resistance by regulating the PVT1/EZH2 complex in pancreatic cancer [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 878.
- [23] Makena MR, Ranjan A, Thirumala V, et al. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4): 165339.
- [24] Yang Z, Zhao N, Cui J, et al. Exosomes derived from cancer stem cells of gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells enhance drug resistance by delivering miR-210 [J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(1): 123–136.
- [25] Chen X, Xie R, Gu P, et al. Long noncoding RNA LBCS inhibits self-renewal and chemoresistance of bladder cancer stem cells through epigenetic silencing of SOX2 [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4): 1389–1403.
- [26] Liu B, Wu S, Ma J, et al. lncRNA GAS5 reverses EMT and tumor stem cell-mediated gemcitabine resistance and metastasis by targeting miR-221/SOCS3 in pancreatic cancer [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 13: 472–482.
- [27] Wang L, Dong P, Wang W, et al. Gemcitabine treatment causes resistance and malignancy of pancreatic cancer stem-like cells via induction of lncRNA HOTAIR [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4773–4780.
- [28] Gao Y, Zhang Z, Li K, et al. Linc-DYNC2H1-4 promotes EMT and CSC phenotypes by acting as a sponge of miR-145 in pancreatic cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2924.
- [29] Yoshida K, Toden S, Ravindranathan P, et al. Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression. Carcinogenesis [J]. 2017, 38(10): 1036–1046.
- [30] Palomeras S, Ruiz-Martínez S, Puig T. Targeting breast cancer stem cells to overcome treatment resistance [J]. Molecules, 2018, 23(9): 2193.
- [31] Lu D, Luo P, Wang Q, et al. lncRNA PVT1 in cancer: A review and meta-analysis [J]. Clin Chim Acta, 2017, 474: 1

- 7.
- [32] Lambert AW, Weinberg RA. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 325-338.
- [33] Bulle A, Dekervel J, Libbrecht L, et al. Gemcitabine induces epithelial-to-mesenchymal transition in patient-derived pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 765-779.
- [34] Gugnoni M, Ciarrocchi A. Long noncoding RNA and epithelial mesenchymal transition in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1924.
- [35] Xue Z, Yang B, Xu Q, et al. Long non-coding RNA SSTR5-AS1 facilitates gemcitabine resistance via stabilizing NONO in gallbladder carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(4): 952-959.
- [36] Zhu L, Zhou D, Guo T, et al. LncRNA GAS5 inhibits invasion and migration of lung cancer through influencing EMT process [J]. *J Cancer*, 2021, 12(11): 3291-3298.
- [37] Chi Y, Wang D, Wang J, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1015.
- [38] Sorin V, Ohana P, Gallula J, et al. H19-promoter-targeted therapy combined with gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer [J]. *ISRN Oncol*, 2012, 2012: 351750.

[收稿日期]2022-01-19

(上接第 130 页)

- [54] Leibinger M, Andreadaki A, Gobrecht P, et al. Boosting central nervous system axon regeneration by circumventing limitations of natural cytokine signaling [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(10): 1712-1725.
- [55] 彭湃, 杨军, 罗琴, 等. 右美托咪定对神经胶质瘤细胞 PTEN/Akt/mTOR 介导自噬及放疗敏感性的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(8): 14-18.
- [56] Bradtmöller M, Hartmann C, Zietsch J, et al. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47595-e47604.
- [57] Lozano DC, Choe TE, Cepurna WO, et al. Early optic nerve head glial proliferation and Jak-Stat pathway activation in chronic experimental glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(4): 921-932.
- [58] Yao D, Li M, Shen D, et al. Expression changes and bioinformatic analysis of Wallerian degeneration after sciatic nerve injury in rat [J]. *Neurosci Bull*, 2013, 29(3): 321-332.
- [59] Lu Y, Belin S, He Z. Signaling regulations of neuronal regenerative ability [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 27: 135-142.
- [60] Riffault B, Medina I, Dumon C, et al. Pro-brain-derived neurotrophic factor inhibits GABAergic neurotransmission by activating endocytosis and repression of GABAA receptors [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(40): 13516-13534.
- [61] Gallaher ZR, Steward O. Modest enhancement of sensory axon regeneration in the sciatic nerve with conditional co-deletion of PTEN and SOCS3 in the dorsal root ganglia of adult mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 303: 120-133.
- [62] Sun Y, Liu W, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [63] Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced cognitive impairment through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptosis in aging rat [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17281-17288.
- [64] Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors [J]. *Oncologist*, 2014, 19(2): 193-201.
- [65] Wang Y, Schachner M. The intracellular domain of L1CAM binds to casein kinase 2 α and is neuroprotective via inhibition of the tumor suppressors PTEN and p53 [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(6): 828-843.
- [66] Masliah-Planchon J, Pasmant E, Luscan A, et al. MicroRNAome profiling in benign and malignant neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors: evidences of PTEN pathway alterations in early NF1 tumorigenesis [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 473-484.

[收稿日期]2021-09-30