

彭孟凡,李鸣,苗晋鑫,等. LncRNA 在食管癌中的双重调控机制及其临床价值 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 121-127.

Peng MF, Li M, Miao JX, et al. Dual regulation mechanism of LncRNA in esophageal cancer and its clinical value [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 121-127.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.016

LncRNA 在食管癌中的双重调控机制及其临床价值

彭孟凡[#], 李 鸣[#], 苗晋鑫, 田 硕, 苗明三^{*}

(河南中医药大学, 郑州 450056)

【摘要】 食管癌是临床常见消化道恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率,由于早期症状不典型,多数患者确诊时已处于中晚期,治疗效果欠佳。目前对食管癌发病机制的认识有限,基本认为是基因-遗传-环境互作的结果,但目前尚无确切定论,且缺乏有效的治疗方法。因此,明确食管癌潜在发病机制对于临床早期筛查、诊断、治疗和预后等均具有重要意义。其中,长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是肿瘤诊断、治疗和预后评估的新型生物标志物,在肿瘤细胞的分化、增殖、凋亡、侵袭和转移中扮演着重要角色,介导包括食管癌在内的多种恶性肿瘤的发生与发展。LncRNA 在食管癌中具有抑癌和促癌的双重角色,但文献报道较为零散,且 LncRNA 介导食管癌发生与发展的作用机制尚不完全明确。基于此,文章就 LncRNA 在食管癌发生发展中的双重调控机制进行系统综述,旨在明确 LncRNA 如何影响食管癌的发生与发展,以期为食管癌的临床防治提供新思路。

【关键词】 食管癌;长链非编码 RNA;生物标志物;临床价值

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 11-0121-07

Dual regulation mechanism of LncRNA in esophageal cancer and its clinical value

PENG Mengfan[#], LI Ming[#], MIAO Jinxin, TIAN Shuo, MIAO Mingsan^{*}

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Esophageal cancer is a common gastrointestinal cancer with high incidence and mortality rates. Because the early symptoms are not typical, most patients are in the middle and late stages when diagnosed, and the treatment effect is disappointing. At present, our understanding of the pathogenesis of esophageal cancer is limited; it is considered to be the result of genetic-environmental interactions, but there are no definite conclusion, and there is a lack of effective treatments. Therefore, clarifying the potential pathogenesis of esophageal cancer is of great significance for research into early clinical screening, diagnosis, treatment, and prognosis. Long noncoding (LncRNA) is a new biomarker for tumor diagnosis, treatment, and prognosis evaluation. LncRNA plays an important role in tumor cell differentiation, proliferation, apoptosis, invasion, and metastasis and mediates the occurrence and development of a variety of malignant tumors, including esophageal cancer. LncRNA plays a dual role by inhibiting and promoting cancer in esophageal cancer, but the amount of relevant literature is limited, and the mechanism of LncRNA mediation of the occurrence and development of

【基金项目】 河南省重大公益专项(201300310100);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZYD02);河南省自然青年科学基金项目(202300410259);中国博士后科学基金特别资助(2021T140184);河南省博士后科研启动项目(202001043)。

【作者简介】 彭孟凡(1992—),女,博士,研究方向:中药药理与肿瘤。E-mail: pengmengfanfan@163.com

李鸣(1996—),女,硕士,研究方向:中药药理学。E-mail: 154095068@qq.com [#]共同第一作者

【通信作者】 苗明三(1965—),男,教授,博士,研究方向:中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

esophageal cancer is not completely clear. This paper systematically reviews the dual-regulation mechanism of LncRNA to clarify how it affects the occurrence and development of esophageal cancer and to provide new research ideas for the clinical prevention and treatment of esophageal cancer.

【Keywords】 esophageal cancer; long noncoding RNA; biomarkers; clinical value

食管癌具有较高的发病率和死亡率,是全球第七大最常见的癌症^[1]。在我国,食管癌的总患病例数和死亡例数占全球的一半^[2],尤以河南林县和辉县、河北磁县、山西阳城等区域发病率和死亡率最高^[3]。手术、放疗和化疗是食管癌常见的临床治疗方式,在控制病情恶化、降低复发和转移、延长生存期等方面疗效显著。但由于早期症状不典型,多数患者就诊时已处于中晚期,错过最佳救治时期,食管癌的五年生存率仍处于较低水平^[4]。全基因组测序发现仅有 2% 的基因组编码蛋白质,其余基因组被转录成非编码 RNA (ncRNAs)。其中,长链非编码 RNA (LncRNA) 占 ncRNAs 的 76% 以上,参与肿瘤在内的多种疾病的调控,是目前研究的热点^[5-6]。与传统蛋白、mRNA 等生物标志物相比,LncRNA 诊断恶性肿瘤的能力可能更高。据报道,LncRNA 既可作为促癌基因参与食管癌的发生,促进肿瘤细胞无限增殖、侵袭和转移等多种恶性生物学行为;又可作为抑癌基因降低食管癌的发生率,阻断其恶性发展^[7-8]。因此,文章就 LncRNA 在食管癌发生发展中的双重调控机制进行系统综述,旨在为食管癌的临床诊断和预后评估等提供新思路。

1 LncRNA 对食管癌发生发展的影响——动物实验

促癌作用: 据报道,食管鳞癌组织 Lnc LINC01980 表达水平高于癌旁组织 200 多倍,在食管癌中可能扮演癌基因的角色。皮下成瘤实验表明,干扰 Lnc LINC01980 表达能显著抑制 KYSE450 细胞皮下成瘤能力,降低瘤重和肿瘤体积^[9]。谭德立^[10]发现,干扰食管癌 EC9706 细胞株 Lnc H19 表达可降低其皮下成瘤能力,抑制皮下肿瘤体积变大并降低瘤重,是食管癌治疗的潜在靶点。Wu 等^[11]发现,基因敲除 CASC9 能抑制食管鳞癌细胞的生长和降低裸鼠肿瘤的发生率,且 LncRNA CASC9 促食管癌发生的作用是通过招募 zeste 同源物增强子 2 (EZH2) 并随后改变 H3K27 me3 水平来负性调节 PDCD4 的表达实现的。研究表明,与食管癌 KYSE510 细胞相比,干扰 KYSE510 细胞 LncRNA LINC00467 的表达具有较弱的皮下成瘤能力,且肿瘤体积和瘤重均呈降低趋势^[12]。Lnc-J23 能促进食

管癌细胞 KYSE30 在裸鼠体内的皮下及肺部成瘤能力,敲低 Lnc-J23 则能显著降低食管癌细胞在裸鼠皮下成瘤的大小和体积,降低尾静脉注射 KYSE30 细胞在裸鼠肺部成瘤的数量和大小^[13]。

抑癌作用: 文献报道,相较于皮下注射食管癌 TE-9 细胞,注射过表达 LncRNA LOC441178 的细胞具有较弱的皮下成瘤能力、较小的肿瘤体积和瘤重,进一步研究发现,LncRNA LOC441178 的抗食管癌作用是通过抑制 Akt/FOXO3a 途径实现的^[14]。与食管癌 EC9706 细胞比,过表达 LncRNA GAS8-AS1 的 EC9706 细胞在裸鼠皮下形成肿瘤的比例显著减低,且肿瘤的体积显著降低,表明 LncRNA GAS8-AS1 能够在体内抑制食管癌的发生和发展^[15]。Chang 等^[16]发现,LncRNA-TUSC7 在食管癌组织和细胞中低表达,是潜在的抑癌基因;皮下成瘤实验表明,过表达 LncRNA-TUSC7 能抑制 KYSE30 细胞的皮下成瘤能力,抑制肿瘤体积、大小和重量,并增强顺铂的治疗效果。据报道,与过表达 LncRNA CASC2 的细胞比,干扰 LncRNA CASC2 表达可促进食管癌 EC109 细胞的皮下成瘤能力,加速肿瘤生长速度,增大肿瘤体积和重量,增加肿瘤组织中增殖相关蛋白 Ki67 和增殖细胞核抗原 (PCNA) 的表达;HE 染色结果知,干扰 LncRNA CASC2 表达可增加皮下移植瘤组织中肿瘤细胞数目; Tunnel 染色表明,干扰 LncRNA CASC2 减少瘤组织中凋亡细胞数目^[17]。

综上,体内动物实验表明 LncRNA 参与食管癌的发生与发展,同时具有抑癌和促癌双重角色。正常机体条件下,机体癌基因与抑癌基因处于动态平衡过程,当平衡被打破,两者失衡,影响癌症的发生与发展。分析文献可知,LncRNA 的促癌机制可能与其促进血管生成、抑制细胞凋亡、促进癌细胞增殖、促进上皮间质化 (EMT)、利于形成肿瘤炎症微环境有关,抑癌机制可能与其抑制癌细胞生长、活力,干扰细胞周期等有关^[18-19]。

2 LncRNA 对食管癌发生发展的影响——细胞实验

凋亡受阻、无限增殖、向周围组织侵袭和转移、对放化疗不敏感是肿瘤细胞异于正常细胞最主要

的特点,抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为并诱导其凋亡是抗癌研究的主要方向。在影响细胞恶性生物学行为的众多因素中,LncRNA 能从基因层面参与肿瘤的调控。因此,从 LncRNA 的角度探究食管癌的发生与发展具有重要意义。

2.1 LncRNA 对食管癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的影响

促癌作用:体外细胞实验表明,LncRNA LINC01980 能促进食管鳞癌细胞的生长,抑制其凋亡,加速细胞周期进程并促进其增殖,而干扰 LncRNA LINC01980 表达则能抑制食管鳞癌细胞生长,促进其凋亡,减缓细胞周期进程并加速细胞凋亡^[20]。徐萌博等^[21]发现,LncRNA HOXA11-AS 在食管癌 Eca-109 细胞中高表达,下调 LncRNA HOXA11-AS 表达可通过上调 miR-506-3p 抑制 Eca-109 细胞增殖活性并促进其凋亡。Liu 等^[12]发现,LncRNA LINC00467 可通过海绵吸附作用抑制 miR-485-5p 的表达,从而促进食管癌细胞 KYSE510、TE-19 的增殖和阻碍其凋亡。LncRNA LINC00667 在食管癌细胞系 Eca-109、KYSE150、TE-1 和 TE-13 中高表达,能抑制细胞凋亡,并促进细胞的增殖、侵袭和迁移,且 LINC00667 的促癌作用是通过竞争性吸附 miR-200b-3p,进而促进葡萄糖转运蛋白 3 (GLUT3, SLC2A3) 高表达实现的。沉默 LINC00667 则可通过升高 miR-200b-3p、降低 SLC2A3,增加食管癌细胞的凋亡,并抑制细胞的增殖、侵袭和迁移^[7]。LncRNA LNC01852 在人食管癌细胞系 EC9706、KYSE30、TE-13 中表达水平显著高于正常食管上皮细胞 HET-1A,敲低 LncRNA LNC01852 表达能通过上调 EC9706 细胞中促凋亡分子 p53 和 Bax 的蛋白和 mRNA 表达,抑制抗凋亡分子 Bcl-2 的蛋白和 mRNA 表达诱导细胞凋亡,同时抑制细胞增殖能力和菌落形成能力^[22]。综上,LncRNA 可通过调节 miRNA、糖代谢相关指标、干扰细胞周期、p53-Bcl-2/Bax 凋亡信号通路以及细胞侵袭和迁移能力等发挥促癌作用。

抑癌作用:过表达 LncRNA LOC441178 能显著抑制食管癌 TE-9 和 Eca-109 细胞的 DNA 合成能力、增殖能力,并可通过抑制 miR-182 甲基化诱导 TE-9 和 Eca-109 细胞凋亡、抑制食管鳞癌细胞生长和迁移^[14]。吴菁等^[23]发现,LncRNA AL158206.1 在食管癌 Eca109、KYSE30、TE-13 和 EC9706 细胞中低表达,以 KYSE30 中表达量最低,上调 LncRNA

AL158206.1 可明显抑制 KYSE30 细胞的增殖和迁移能力。孙磊^[15]发现,敲低 LncRNA GAS8-AS1 能增加食管癌细胞 KYSE140 和 KYSE510 细胞的增殖能力、克隆形成能力、增加位于 G1/S 期肿瘤细胞的比例,抑制凋亡;过表达 LncRNA GAS8-AS1 能抑制食管癌 EC9706 细胞的存活、增殖,促进凋亡。LncRNA MIR31HG 在食管癌细胞系 Eca-109、EC-1 和 KYSE30 中低表达,过表达 LncRNA MIR31HG 可通过阻滞细胞 G1 到 S 期的进程,上调 p53、Caspase3 的 mRNA 和蛋白质表达,下调 Bcl-2 的 mRNA 和蛋白质表达抑制 Eca-109、EC-1 和 KYSE30 细胞的增殖活性^[24]。LncRNA XLOC005009 在食管癌细胞中低表达,过表达 LncRNA XLOC005009 可抑制 Eca-109、KYSE170 细胞的侵袭和迁移能力,并使细胞阻滞于 S 期从而降低细胞的增殖活性^[25]。即 LncRNA 可通过调节 miRNA 甲基化、抑制细胞增殖和迁移能力、上调促凋亡蛋白的表达、抑制抗凋亡蛋白表达以及诱导细胞周期阻滞等发挥抗癌作用。

2.2 LncRNA 对食管癌细胞化疗抵抗的影响

化疗是精准医学时代下重要的治疗手段,在诱导食管癌细胞凋亡和抑制其侵袭等方面疗效确切,但因癌细胞的异质性常导致安全剂量范围内癌细胞对药物的敏感性低,造成化疗失败^[26]。其中,LncRNA 的异常表达是影响癌细胞化疗抵抗的重要因素。因此,明确 LncRNA 在食管癌细胞化疗抵抗中扮演的角色(促进或抑制),并靶向抑制或增加肿瘤细胞内异常表达的 LncRNA,是增加癌细胞对药物的敏感性和提高临床治疗效果的关键手段。

促癌作用:Zhu 等^[27]发现,LncRNA EMS 在食管癌细胞系 Eca-109、EC9706、TE-1、TE-10、KYSE150 和 KYSE450 中的表达高于正常食管上皮细胞 HET-1A;低氧状态可通过增加 LncRNA EMS 的水平降低 miR-758-3p 的表达,从而抑制维尔姆肿瘤 1 相关蛋白(WTAP)蛋白和 mRNA 的表达,最终降低 Eca-109 细胞对顺铂的敏感性,增强 Eca-109 细胞对顺铂的耐药性。Liu 等^[28]发现,与正常食管上皮细胞 HET-1A 比,Lnc-MCEI 在食管鳞状细胞系 TE-1、KYSE-30、Eca-109 和 EC9706 中高表达,敲除 Lnc-MCEI 可增加 KYSE30、Eca-109 细胞对顺铂的敏感性,进而提高抑制细胞增殖和克隆形成能力的抑制作用,并增加细胞凋亡。LncRNA LINC01270 在食管癌组织和细胞中高表达,并能通过招募 DNA 甲基转移酶 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 启动 GSTP1 启动子

甲基化,从而导致食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭和耐药性;沉默 LncRNA LINC01270 可增强食管癌细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的敏感性、抑制其增殖、侵袭和迁移能力^[29]。Zang 等^[30]发现,基因敲除 LncRNA TP73-AS1 可增强食管癌细胞 EC9706 和 KYSE30 对 5-FU 和顺铂的化疗敏感性,在体内外减弱食管癌细胞的增殖能力,是食管癌潜在的治疗靶点。LncRNA HOTAIR 在食管癌 Eca-109、KYSE150 和 TE-1 细胞中高表达,且 5-FU 耐药 TE-1 细胞(TE-1/5-FU) LncRNA HOTAIR 水平高于 TE-1 细胞,敲除 LncRNA HOTAIR 能增加 TE-1/5-FU 细胞对 5-FU 的敏感性,抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡^[31]。Li 等^[32]发现,食管癌 Eca-109 细胞中 LncRNA HOTTIP 表达随阿霉素的浓度增大而增加,提取阿霉素处理后的 Eca-109 细胞外小泡(EVs)预处理 Eca-109 可增加该细胞增殖指数,降低阿霉素对细胞的杀伤性,且 LncRNA HOTTIP 促癌作用是通过增加 ABCG2 的表达实现的。

抑癌作用:研究表明,LncRNA-TUSC7 在食管癌细胞 TE-13、KYSE140、EC9706 和 KYSE30 中低表达,低水平的 LncRNA-TUSC7 与食管癌细胞化疗抵抗相关,过表达 LncRNA-TUSC7 则能通过抑制 miR-224 提高鳞癌细胞差异表达蛋白酶 1(DESC1)蛋白和 mRNA 的表达,从而增加 EC9706 和 KYSE30 对顺铂和 5-FU 的敏感性^[16]。单次给药时约 85% 的 5-FU 会被二氢嘧啶脱氢酶(DYPD)降解,造成抗肿瘤效果不佳。对 5-FU 表现出耐药性的食管癌患者肿瘤组织中 LINC00261 低表达,过表达 LINC00261 能显著抑制 TE-1/5-FU 和 TE-5/5-FU 细胞的增殖和抗凋亡能力,该作用是通过介导 DYPA 甲基化依赖性抑制从而提高细胞对 5-FU 的敏感性实现的^[33]。

综上,LncRNA 可通过介导 miRNA 的表达调节耐药相关 mRNA 或蛋白的表达、影响相关 DNA 甲基化、增加或抑制药物代谢相关酶的表达,调节癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移能力,从而发挥促癌和抗癌作用。

2.3 LncRNA 对食管癌细胞放疗抵抗的影响

放疗是临床治疗食管癌的主要手段,放疗抵抗是肿瘤局部复发和转移的主要因素。因此,有必要寻找潜在的治疗靶点以增强患者对放疗的敏感性。现有研究表明,LncRNA 表达异常可导致肿瘤细胞对射线的敏感性降低,是潜在的增敏靶点。

促癌作用:Li 等^[34]发现,干扰 Lnc Rpph1 的表

达不影响 TE-1 和 KYSE150 细胞的集落大小和存活率,但给予射线照射可剂量依赖性降低细胞存活率、增值率、侵袭和迁移能力,并增加凋亡率,且 siRNA-Rpph1 可通过增加促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase3、降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达和扰乱细胞周期,抑制食管癌细胞增殖、迁移和促进其凋亡,增加肿瘤细胞对射线的敏感性。LncRNA Linc-POU3F3 是定位于垂体特异性转录因子-3 基因附近的反向 LncRNA,参与食管癌在内的多种肿瘤细胞的恶性生物学行为。研究表明,LncRNA Linc-POU3F3 在食管癌 ECA109、TE-1、TE-2 及 TE-13 细胞中高表达,诱导低分化食管癌细胞 TE-13 放疗抵抗后发现 Linc-POU3F3 显著上调;敲低 Linc-POU3F3 则能显著增强 ECA109 细胞对放疗的敏感性,并降低肿瘤干细胞(CSCs)标志物 CD44、CD133 及 CD90 表达;过表达 Linc-POU3F3 则能通过增加 CD44、CD133 及 CD90 的表达增强 ECA109 细胞的抵抗能力^[35]。据报道,乏氧状态下食管癌细胞株 KYSE150、TE-1 和 Eca-109 中 LncRNA LINC01116 显著升高,沉默 LINC01116 能增加辐射致乏氧条件下食管癌细胞株(KYSE-150-H)的 DNA 损伤修复标记物 γ -h2ax 的表达。而过表达 LINC01116 则能减少射线引起的 γ -h2ax 的表达,并加速细胞的修复^[36]。LncRNA H19 在放射耐受细胞系 KYSE150 (KYSE150R)中高表达,且细胞存活率、增殖速率、球体形成能力、侵袭和迁移能力均强于其亲本细胞 KYSE150,敲低 LncRNA H19 则能通过增加 miR-22-3p 靶向下调 WNT1 从而抑制 ESCC 细胞的放射耐受性、增殖、迁移和干细胞特性^[37]。即 LncRNA 可通过诱导细胞周期阻滞、促进 CSCs、加强食管癌细胞 DNA 损伤修复、增强细胞活力、增殖能力以及 EMT 等促进肿瘤发生与发展。

抑癌作用:参考文献^[38]报道,Lnc MAGI2-AS3 在食管癌患者肿瘤组织和 KYSE30、KYSE150、KYSE450 细胞中低表达,尤以 KYSE150 细胞中表达量最低,且在射线抵抗 KYSE150 细胞(KYSE150R)中的表达量显著低于 KYSE150 细胞,表明 Lnc MAGI2-AS3 低表达与食管癌细胞放疗抵抗相关。同源异型盒基因 B7(HOXB7)属于转录因子家族成员,可通过结合基因启动子区域调节基因转录,从而促进肿瘤的恶性进展。而过表达 Lnc MAGI2-AS3 可通过下调 HOXB7/EZH2,发挥癌细胞对射线的增敏作用^[38]。研究表明,LncRNA GAS5 可通过抑制

miR-21 发挥抗肿瘤作用。而 miR-21 在 KYSE150R 细胞中高表达,与其放疗抵抗性相关,敲低 miR-21 可增加细胞对射线的敏感性,诱导肿瘤细胞 DNA 损伤,从而降低存活率^[39-40]。综上,LncRNA GAS5、Lnc MAGI2-AS3 具有潜在的增加癌细胞对射线的增敏作用,其机制可能与调节基因转录、增强癌细胞 DNA 损伤和增加抑癌基因 miRNA 的表达有关。

3 LncRNA 在临床对食管癌发生发展的影响

肿瘤的早期筛查、诊断对其治疗和预后具有重要的推动价值,寻找潜在的诊断、治疗效果评价和预后评估标志物对降低组织癌变率和肿瘤恶化率具有重要意义。近年来,临床数据表明 LncRNAs 在多种信号通路中作为癌基因或肿瘤抑制因子发挥作用,在肿瘤的诊断、治疗和预后评估中发挥着重要作用,是潜在的敏感性最高的生物标志物。

3.1 LncRNA 在食管癌诊断中的作用

Rahimnia 等^[41]发现,Lnc-POU3F3 在食管鳞状细胞癌(ESCC)患者血清中高表达,并与患者家族史和 TNM 分期具有显著相关性,可作为 ESCC 的诊断生物标志物。Li 等^[34]发现,Lnc Rpph1 在食管癌患者肿瘤组织中高表达,并与患者的不同短期反应、T 分期、N 分期和临床阶段相关,是食管癌潜在的诊断标志物。Lnc MIR31HG 在 ESCC 患者组织和血浆中的表达水平呈显著的正相关性并显著升高,敲除 Lnc MIR31HG 能显著抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力,对预测 ESCC 的发病具有较高的诊断敏感性和特异性^[42]。血清 Lnc LNC00993 水平在低分化食管癌、食管腺鳞癌及中晚期食管癌患者中的增高尤为显著,且与食管癌的组织学类型、TNM 分期、分化程度相关,与基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、癌胚抗原(CEA)联合能辅助临床对食管癌的诊断^[43]。Jiao 等^[44]发现,Lnc NR 039819、NR 036133、NR 003353、ENST00000442416.1 和 ENST00000416100.1 在食管癌患者血浆中表达水平显著高于食管炎患者和健康志愿者。而 ESCC 患者手术后,血浆中上述 5 种 LncRNAs 的水平显著降低,是 ESCC 诊断潜在的高效、无创性生物标志物。朱娇等^[45]发现,LncRNA ITGA9-AS1 在食管癌患者血清中高表达,且在 III 期患者血清中的水平显著高于 I 期和 II 期;LncRNA ITGA9-AS1 单独用于食管癌的诊断时敏感性较低,与神经元特异性烯醇化酶联合时可提高诊断的敏感度。

3.2 LncRNA 在食管癌预后评估中的作用

据报道,低表达的 Lnc LOC285194 与 ESCC 患者肿瘤大小、晚期 TNM 分期、淋巴结转移和远端转移显著相关。Kaplan-Meier 生存分析显示,Lnc LOC285194 低表达的患者无病生存率(DFS)和总生存率(OS)降低^[46]。多变量分析进一步确定 Lnc LOC285194 的低表达是放疗反应、DFS 和 OS 的独立预后因素。Zhang 等^[5]发现,Lnc SNHG6 在 ESCC 患者肿瘤组织中高表达,采用生存分析评价其预后价值表明,Lnc SNHG6 高表达的 ESCC 患者总体生存率低于 Lnc SNHG6 低表达患者。Sadeghpour 等^[47]发现,LncRNA-BANCR 在 ESCC 患者肿瘤组织中表达水平显著高于正常组织,可促进肿瘤细胞的增殖,且与淋巴结转移、肿瘤分期呈正相关,并推测 LncRNA-BANCR 是食管癌转移的潜在预后标志物。钟咪等^[6]发现,Lnc H19 在食管正常上皮组织中不表达,在肿瘤组织中高表达;且与接受同一治疗方案后存活超过五年的食管癌患者比,术后一年内死亡患者肿瘤组织中 Lnc H19 显著升高。高水平的 Lnc H19 与肿瘤大小、UICC 分期和短期生存率呈正相关,是 ESCC 患者不良预后的生物标志物。Huang 等^[48]发现,LncRNA-MALAT1 在食管癌患者肿瘤组织中表达高于正常组织。卡方检验分析结果表明,LncRNA-MALAT1 与淋巴转移、远端侵袭和肿瘤细胞分化程度相关,Kaplan-Meier 生存曲线分析表明 LncRNA-MALAT1 高表达患者总生存期显著低于低表达患者。

结合体内外实验可知,LncRNA 可通过调节基因转录、转录后修饰(甲基化、去甲基化等)、调控 DNA 损伤修复相关蛋白、海绵吸附 miRNA 进而影响下游蛋白的表达、调控细胞周期、作用于凋亡和增殖相关信号通路等参与食管癌的发生与发展,是食管癌诊断、治疗和预后的潜在生物标志物。但与食管癌相关的 LncRNA 研究尚处于初级阶段,且数量繁多、机制不一,如何对其进行有效筛选并大范围用于临床尚需进一步研究。

4 讨论

食管癌是常见消化道恶性肿瘤,具有较高的发病率和死亡率,是亟需防治的恶性肿瘤之一^[49]。发病隐匿、早期症状不典型是食管癌确诊时已处于中晚期的主要原因,因此有必要寻找敏感性高的生物标志物,以便在食管即将癌变或食管癌发病早期进

行手术或药物干预,降低其发病率和恶性进展程度。与生物小分子、传统蛋白、miRNA、RNA 等相比,LncRNA 具有复杂的二级结构,可与不同类型的 DNA、RNA 和蛋白质相互作用,在多种层面调控基因的表达,是肿瘤发生发展的重要调节因子^[50]。体内外文献表明,LncRNA 在体内可影响食管癌的发生、肿瘤生长的速度和对化疗的敏感性,在体外可调节食管癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移和对放疗的敏感性;临床报道表明,LncRNA 在患者肿瘤组织、血清和血浆中等表达异常,是潜在的标志物。综上,LncRNA 可用于食管癌的诊断、治疗和预后评估等。但目前对 LncRNA 的功能研究多集中于体外细胞实验,动物实验较少,将 LncRNA 系统用于食管癌的早期诊断、治疗和预后等尚需大量的实验室和临床数据作为支撑。此外,LncRNA 在食管癌的发生发展中具有双重调控机制,明确抑癌和促癌两大 LncRNA“类群”的特点和上下游调控通路,从而在早期诊断和筛查时针对性检测不同“类群”的 LncRNA 并及时干预其上下游通路,将更利于食管癌的临床诊断和治疗。

参考文献:

- [1] Soudeh GF, Hamed S, Sepideh D, et al. Expression profile of lncRNAs and miRNAs in esophageal cancer: Implications in diagnosis, prognosis, and therapeutic response [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9269-9290.
- [2] Zhao X, Lim F. Lifestyle risk factors in esophageal cancer: an integrative review [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2020, 43(1): 86-98.
- [3] 张庆慧, 刘晓波, 李胜保, 等. 食管癌的发病现状及趋势分析 [J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(2): 192-196.
- [4] Bhat AA, Nisar S, Maacha S. Cytokine-chemokine network driven metastasis in esophageal cancer; promising avenue for targeted therapy [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 2.
- [5] Zhang YL, Li RJ, Ding XL, et al. Upregulation of long non-coding RNA SNHG6 promote esophageal squamous cell carcinoma cell malignancy and its diagnostic value [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 1084-1091.
- [6] 钟咪, 张佳音, 饶美荣, 等. LncRNA SNHG1 对 IL-6 诱导的皮肤鳞状细胞癌细胞的增殖和迁移的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 74-79.
- [7] Pan JD, Zang YH. LINC00667 promotes progression of esophageal cancer cells by regulating miR-200b-3p/SLC2A3 axis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(7): 2936-2947.
- [8] Yan QH, Liu L, Yang H, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 inhibits the proliferation and migration of esophageal squamous carcinoma cells by targeting FOXD1/miR-30a-5p axis and the effect of micro- and nano-particles on targeting transfection system [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(7): 1380-1391.
- [9] 张世新. 长链非编码 RNA LINC01980 促进食管鳞癌发生发展的功能及机制研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [10] 谭德立. 长链非编码 RNA H19 在食管癌发生发展中的功能及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [11] Wu YY, Hu LW, Liang Y, et al. Long noncoding RNACASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 150.
- [12] Liu Z, Yang S, Chen X, et al. LncRNA LINC00467 acted as an oncogene in esophageal squamous cell carcinoma by accelerating cell proliferation and preventing cell apoptosis via the miR-485-5p/DPAGT1 axis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(3): 721-730.
- [13] 范新义. Lnc-J23 在食管癌中的功能及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [14] 胡伟涛. 长链非编码 RNA LOC441178 过表达通过 miR-182 甲基化抑制食管癌细胞的增殖和迁移 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [15] 孙磊. 长链非编码 RNA GAS8-AS1 在食管鳞癌中的作用及其机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2020.
- [16] Chang ZW, Jia YX, Zhang WJ, et al. LncRNA-TUSC7/miR-224 affected chemotherapy resistance of esophageal squamous cell carcinoma by competitively regulating DESC1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 56.
- [17] 冯健. 长链非编码 RNA CASC2 在食管鳞状细胞癌中的作用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [18] 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.
- [19] 赵前乔, 关沧海, 吴昊天, 等. 睾丸发育相关基因 1 在肿瘤中的效应和机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(10): 117-120.
- [20] Zhang S, Liang Y, Wu Y, et al. Upregulation of a novel lncRNA LINC01980 promotes tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1): 73-80.
- [21] 徐萌博, 赵天增, 杨金华. 长链非编码 RNA HOXA11-AS 靶向 miR-506-3p 调控食管癌细胞增殖和凋亡的机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(22): 4862-4866.
- [22] 李蓉蓉, 殷先利, 刘振洋, 等. LNC01852 通过调控 Bel-2 对食管癌 EC9706 细胞增殖和凋亡的影响及作用机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(22): 3889-3894.
- [23] 吴菁, 蒋志勇, 李奎生, 等. lncRNA AL158206.1/miR-340-5p/ARL4C 轴对食管癌增殖和迁移的调控作用 [J]. *中国医药指南*, 2021, 19(22): 1-4.
- [24] 陈晓琦, 陈欣菊, 张传雷, 等. LncRNA MIR31HG 通过诱导细胞周期阻滞抑制食管鳞癌细胞增殖活性 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(7): 745-751.
- [25] 刘胜男. 长链非编码 RNA XLOC₀05009 在食管鳞状细胞癌中

- 的表达调控及其功能机制的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [26] Wei JY, Meng GP, Wu J, et al. MicroRNA-326 impairs chemotherapy resistance in non small cell lung cancer by suppressing histone deacetylase SIRT1-mediated HIF1 α and elevating VEGFA [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5685-5699.
- [27] Zhu ZJ, Pang Y, Jin G, et al. Hypoxia induces chemoresistance of esophageal cancer cells to cisplatin through regulating the lncRNA-EMS/miR-758-3p/WTAP axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(13): 17155-17176.
- [28] Liu GM, Wei G, Chen G, et al. Lnc-MCEI mediated the chemosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma via miR-6759-5p to competitively regulate IGF2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(15): 2938-2950.
- [29] Li N, Zhao ZF, Miao F, et al. Silencing of long non-coding RNA LINC01270 inhibits esophageal cancer progression and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil by mediating GSTP1 methylation [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(5): 471-485.
- [30] Zang WQ, Wang T, Wang YY, et al. Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 19960-19974.
- [31] Zhang SY, Zheng FC, Zhang LQ, et al. LncRNA HOTAIR-mediated MTHFR methylation inhibits 5-fluorouracil sensitivity in esophageal cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 131.
- [32] Li YM, Liu YH, Chen GQ, et al. HOTTIP is upregulated in esophageal cancer and triggers the drug resistance [J]. *J BUON*, 2021, 26(3): 1056-1061.
- [33] Lin K, Jiang H, Zhuang SS, et al. Long noncoding RNA LINC00261 induces chemosensitization to 5-fluorouracil by mediating methylation-dependent repression of DPYD in human esophageal cancer [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2): 1972-1988.
- [34] Li ZY, Li HF, Zhang YY, et al. Value of long non-coding RNA Rpph1 in esophageal cancer and its effect on cancer cell sensitivity to radiotherapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(15): 1775-1791.
- [35] 陈一川, 唐敬群, 李乐之, 等. Linc-POU3F3 对食管癌细胞放射治疗抵抗及肿瘤干细胞标志物的影响 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(6): 583-590.
- [36] 高嫣妮. LINC01116 在食管癌乏氧微环境相关辐射抵抗中的作用及其机制的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [37] 罗文广. MiR-155-5p 和 LncRNA H19 在食管鳞癌细胞放射耐受中的作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [38] Cheng WF, Shi XL, Lin MQ, et al. LncRNA MAGI2-AS3 overexpression sensitizes esophageal cancer cells to irradiation through down-regulation of HOXB7 via EZH2 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 552822.
- [39] 孙思洁, 张海兵, 耿晓如, 等. miR-21 对食管癌细胞放疗敏感性的作用及机制 [J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(1): 20-25.
- [40] Lyu K, Xu Y, Yue HJ, et al. Long non-coding RNA GAS5 acts as a tumor suppressor in laryngeal squamous cell carcinoma via miR-21 [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8487-8498.
- [41] Rahimnia H, Moradi A, Javid N, et al. Overexpression of long non-coding RNA POU3F3 in esophageal squamous cell carcinoma is associated with TNM Stage and family history [J]. *JCBR*, 2018, 2(4): 48-53.
- [42] Sun KY, Zhao XW, Wan JH, et al. The diagnostic value of long non-coding RNA MIR31HG and its role in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Life*, 2018, 202: 124-130.
- [43] 李筱, 张静, 向慧敏. 血清长链非编码 RNA LNC00993 联合 MMP-2 和 CEA 在食管癌诊断和预后中的研究 [J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(1): 121-125.
- [44] Jiao ZC, Yu A, Rong WW, et al. Five-lncRNA signature in plasma exosomes serves as diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 15002-15010.
- [45] 朱娇, 孙国才, 刘素荣, 等. 食管癌患者血清神经元特异性烯醇化酶与长链非编码 RNA ITGA9-AS1 水平联合检测的实验诊断价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5): 62-64, 99.
- [46] Tong YS, Zhou XL, Wang XW, et al. Association of decreased expression of long non-coding RNA LOC285194 with chemoradiotherapy resistance and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 233.
- [47] Sadeghpour S, Ghorbian S. Evaluation of the potential clinical prognostic value of lncRNA-BANCR gene in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1): 991-995.
- [48] Huang CX, Yu ZL, Yang H, et al. Increased MALAT1 expression predicts poor prognosis in esophageal cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 8-13.
- [49] 吴凯, 任强. MiR-338-3p 通过靶向 WNK1 影响食管癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(10): 85-92.
- [50] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118.

[收稿日期] 2022-04-01