

LncRNA对胃癌表型的影响及诊疗潜力

吕秉哲, 马东江, 魏成, 樊勇, 王琛*

(兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730000)

摘要: 胃癌是全球常见的恶性肿瘤, 其发生发展的机制依然未知。随着RNA测序技术的发展, 与癌症有关的lncRNA不断被鉴定出来, 且已形成一个新兴领域, 但其复杂的功能仍有待澄清。越来越多的证据表明, lncRNA是胃癌发生和发展的重要调节因子。考虑到胃癌中缺乏可行的生物标志物和治疗靶点, 本文讨论了最近关于lncRNA调节胃癌恶性表型的研究, 特别是在胃癌的增殖、转移、肿瘤免疫、肿瘤干细胞特性方面。本文进一步讨论了lncRNA作为胃癌诊断生物标志物的临床应用; 此外, 还回顾了近几年靶向lncRNA的前沿策略, 如基因技术、天然化合物以及药物耐受性。本文提出了lncRNA作为胃癌新治疗靶点和预后生物标志物的潜在临床意义。

关键词: 胃癌; 长链非编码RNA; 增殖; 转移

Emerging impact of the long noncoding RNA and its molecular mechanisms in gastric cancer

LYU Bingzhe, MA Dongjiang, WEI Cheng, FAN Yong, WANG Chen*

(Department of General Surgery, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Gastric cancer is a common malignant tumor in the world. The pathogenesis of gastric cancer is still unknown. With the development of RNA sequencing technology, cancer-related lncRNAs have been identified continuously, forming an emerging field, but their complex functions remain to be clarified. More and more evidences indicate that lncRNA is an important regulator of the occurrence and development of gastric cancer. Considering the lack of viable biomarkers and therapeutic targets in gastric cancer, we discussed recent studies on lncRNA regulation of malignant phenotypes in gastric cancer, particularly in terms of proliferation, metastasis, tumor immunity, and tumor stem cell properties. Furthermore, we discussed the clinical application of lncRNA as biomarkers for the diagnosis of gastric cancer. In addition, we reviewed the cutting-edge strategies for lncRNA targeting in recent years, such as gene technology, natural compounds, and drug tolerance. We proposed the potential clinical significance of lncRNA as a new therapeutic target and prognostic biomarker for gastric cancer.

Key Words: gastric cancer; lncRNA; proliferation; metastasis

胃癌是世界范围内的一种常见癌症, 发病率居全球癌症发病率第五位, 死亡率居全球第四

位。2020年, 全球胃癌新发病例超过100万, 死亡人数为76.9万^[1]。胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的

收稿日期: 2022-01-07

基金项目: 甘肃省科技重大专项(19ZD2WA001)

第一作者: E-mail: lvbzh20@lzu.edu.cn

*通信作者: E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

恶性肿瘤,绝大多数为腺癌。虽然在治疗的优先级上存在争议,但可以肯定的是,早期胃癌采用内镜黏膜切除术或内镜黏膜下剥离治疗可以获得良好的长期预后^[2,3]。然而,胃癌很少在早期被诊断出来,大多数患者在出现临床症状时已经是晚期^[4]。在胃癌的治疗中,手术或内镜切除是胃癌治疗的基础。此外,化疗、生物制剂曲妥单抗、抗血管生成的雷莫昔单抗和免疫治疗(纳武单抗和派姆单抗)等治疗方法也被纳入胃癌的治疗方案中^[5]。这些治疗方法在一定程度上降低了胃癌的死亡率,但它们的表现不能达到令人满意的治疗效果,因此迫切需要新的诊断或者治疗方法来改善胃癌的临床结局。随着对胃癌研究的不断深入,越来越多的证据表明,长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)通过复杂的分子信号网络在胃癌的发病和发展过程中发挥着重要作用^[6,7]。

lncRNA是长度大于200 nt,缺乏蛋白编码潜能的RNA,最初被认为是一种无功能的转录副产物。随着二代测序等高通量技术的发展,非编码基因组得到了广泛的研究。越来越多的研究表明,lncRNA参与了复杂的生理和病理过程^[8,9]。基于亚细胞定位,lncRNA可以分为核lncRNA和细胞

质lncRNA,并且大多在细胞核富集^[10]。lncRNA的亚细胞定位与其调控方式有关,如果在核内,核lncRNA调节染色质结构和功能,参与邻近和远处的基因表达调控,参与选择性剪接^[11-13]。而细胞质lncRNA更倾向于影响mRNA的稳定性和翻译,充当竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA),作为miRNA的前体,通过参与蛋白质修饰等方式发挥作用^[14]。lncRNA参与了许多肿瘤的恶性生物学行为,如增殖、迁移、癌症干细胞特性和免疫逃逸(图1)。近年来,在胃癌进程中发挥重要作用的lncRNA不断被发现,如GMAN促进胃癌的转移^[15]、MEG3抑制胃癌细胞的增殖^[16]、TINCR抑制胃癌细胞凋亡^[17]、PVT1介导胃癌中血管生成^[18]。在这篇综述中,我们介绍了胃癌中新发现的表达失调的lncRNA,简述了lncRNA对胃癌恶性生物学行为的影响。此外,我们讨论了失调的lncRNA在胃癌预后和治疗中的潜力。

1 lncRNA与胃癌

胃癌的致癌过程受许多不同因素的影响,如遗传和环境。分析多种复杂的癌症总结出几种共

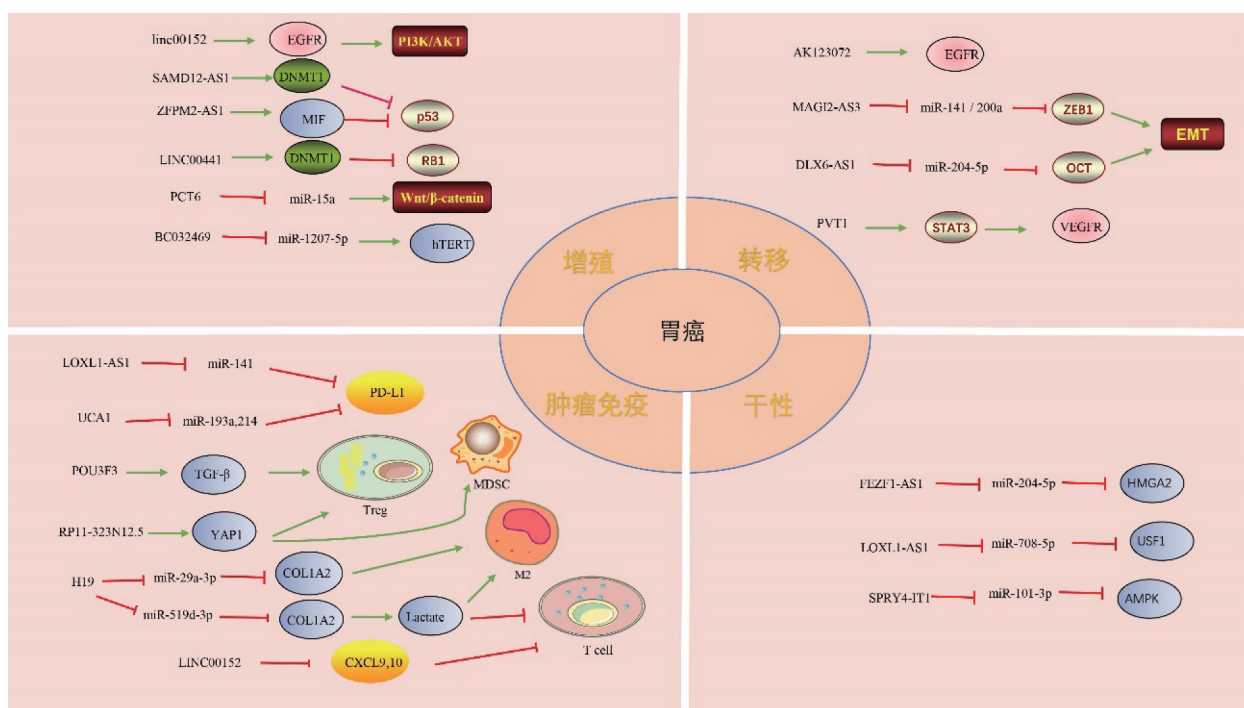


图1 lncRNA对胃癌表型的影响

同的特征, 包括维持增殖信号、避免生长抑制、抗细胞死亡、复制永生、诱导血管生成等^[19]。本文主要在胃癌的增殖、转移、肿瘤免疫和癌症干细胞特性等方面总结了参与调节胃癌恶性表型的lncRNA(表1, 图1)。

1.1 LncRNA与胃癌增殖

不受限制的细胞增殖是重要的癌症标志之一。肿瘤细胞通过调控增殖相关的信号通路维持增殖状态。LncRNA通过调节生长因子或受体参与这一过程。EGFR属于受体酪氨酸激酶家族, 是一种跨膜糖蛋白, 是构成ErbB家族酪氨酸激酶受体的四个成员之一。EGFR的激活导致受体酪氨酸激酶的自身磷酸化, 启动参与调节细胞增殖、分化和存活的下游信号通路的级联。EGFR被各种机制的异常激活与人类癌症的发展有关。EGFR抑制是癌症化疗的关键靶点之一^[39]。LINC00152在肿瘤细

胞中过度表达并且与肿瘤大小有显著的相关性, 进一步研究发现, LINC00152可直接与EGFR结合, 导致EGFR表达增加和下游PI3K/AKT信号通路的激活, 结果发现, LINC00152可以促进细胞增殖, 并在体内证实了其促肿瘤生长作用^[20]。除了诱导和维持增殖信号的能力外, 癌细胞还避免了肿瘤抑制因子的生长抑制作用。p53是一种转录因子, 也是人类癌症中最常见的肿瘤抑制因子之一。p53可促进细胞周期阻滞、凋亡和衰老^[40,41]。ZFPM2-AS1是p53重要的上游调控因子, 通过结合并保护巨噬细胞迁移抑制因子(一种p53的去稳定剂)的降解, 调控p53的表达和亚细胞定位, 从而使p53信号通路失活^[21]。该研究表明, ZFPM2-AS1表达促进了胃癌细胞在体外的增殖, 抑制了细胞凋亡, 促进了肿瘤在体内的生长。关键的肿瘤抑制因子Rb也可以被lncRNA调控。LINC00441将DNA

表1 LncRNA对胃癌表型的影响和作用机制

LncRNA	表达水平	胃癌表型	作用机制	来源
LINC00152	上调	增殖	结合EGFR, 介导PI3K/AKT途径促进肿瘤生长	[20]
ZFPM2-AS1	上调	增殖	结合并保护MIF, 以衰减p53信号通路	[21]
LINC00441	上调	增殖	招募DNMT1到RB1启动子中并抑制胃癌细胞中的RB1的表达, 以促进胃癌细胞增殖	[22]
PCAT6	上调	增殖、转移	MiR-15a	[23]
BC032469	上调	增殖	MiR-1207-5p/hTERT	[24]
SAMD12-AS1	上调	增殖	直接与DNMT1相互作用并促进DNMT1抑制p53信号通路	[25]
AK123072	上调	转移	AK123072上调EGFR介导缺氧诱导的GC细胞迁移和侵袭	[26]
MAGI2-AS3	上调	转移	MAGI2-AS3/miR-141/200a/ZEB1	[27]
DLX6-AS1	上调	转移	DLX6-AS1/miR-204-5p/OCT1	[28]
PVT1	上调	转移	直接与STAT3相互作用, 并减少其降解。增加VEGFA表达	[18]
FEZF1-AS1	上调	胃癌干细胞特性	MiR-363-3p/HMGA2	[29]
LOXL1-AS1	上调	胃癌干细胞特性	MmiR-708-5p/USF1	[30]
SPRY4-IT1	上调	胃癌干细胞特性	MiR-101-3p/AMPK	[31]
UCA1	上调	肿瘤免疫	UCA1/miR-193a/miR-214/PD-1	[32]
POU3F3	上调	肿瘤免疫	POU3F3可以通过招募TGF-β以及激活TGF-β信号通路来促进Tregs在外周血T细胞中的分布	[33]
H19	上调	肿瘤免疫	H19-miR-29a-3p-COL1A2促进胃癌中巨噬细胞从M1到M2的极化; (H19/miR-519d-3p/LDHA/lactate抑制γδT细胞、Jurkat细胞, 促进TAMs)	[34,35]
SNHG15	上调	肿瘤免疫	SNHG15/miR-141/PD-L1	[36]
LINC00152	上调	肿瘤免疫	LINC00152与EZH2结合抑制CD8 ⁺ T细胞的运输并抑制CXCL9、CXCL10/CXCR3	[37]
RP11-323N12.5	上调	肿瘤免疫	与YAP1启动子区域中的c-MYC结合促进YAP1转录, 促进Treg细胞分化和MDSC浸润	[38]

甲基转移酶-1募集到Rb启动子中并抑制其表达,导致胃癌细胞的增殖^[22]。LncRNA在胃癌进展中的作用不断被发现,其在胃癌增殖中的作用表现出一种趋势,即倾向于扮演修饰分子的角色而影响胃癌进展中的关键过程。

1.2 LncRNA与胃癌转移

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为是肿瘤转移的重要机制,包括细胞连接的破坏、肌动蛋白细胞骨架的重组以及细胞活力和侵袭能力的增强^[42]。紧密连接的破坏与上皮标志物E-钙黏蛋白的丢失和间充质标志物N-钙黏蛋白和波形蛋白的获得有关^[43]。MAGI2-AS3在胃癌MSS/EMT分子亚型中表达极高,并且高表达MAGI2-AS3的患者预后更差。通过Transwell实验发现,MAGI2-AS3的敲低显著抑制了胃癌细胞的迁移和侵袭,而MAGI2-AS3的过表达显著促进了这一过程。就机制而言,MAGI2-AS3与miR-141/200A(ZEB1基因和EMT通路的负调节剂)结合以维持ZEB1下游表达^[27]。通过对在56对胃癌和癌旁组织进行qRT-PCR鉴定发现,DLX6-AS1在胃癌组织中显著升高,与肿瘤分期和远处转移密切相关,并且有更差的预后;细胞实验发现,DLX6-AS1促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并影响EMT相关蛋白(N-钙黏蛋白、MMP9、SLUG和E-钙黏蛋白)的表达。此外,当DLX6-AS1被敲除时,肌动蛋白细胞骨架的分布和丝状伪足的存在显著减少。DLX6-AS1作为miR-204-5p的ceRNA通过上调OCT1的水平来影响EMT过程^[28]。血管生成是癌症转移的一个基本特征,为肿瘤生长提供了条件。VEGFA是血管生成的主要调节剂,可诱导内皮细胞增殖和迁移以形成新血管^[44]。PVT1可以与核p-STAT3结合形成复合物,保护p-STAT3在泛素-蛋白酶体中不被降解,然后激活STAT3/VEGFA轴诱导血管生成。激活的STAT3反馈促进PVT1转录,维持PVT1/STAT3/VEGFA轴的致癌性^[18]。PVT1的上调与胃癌微环境中微血管密度及其预后不良密切相关。在体外可促进胃癌细胞增殖体内肿瘤生长和血管生成。

1.3 LncRNA与胃癌肿瘤免疫

机体免疫系统有消灭肿瘤的潜力,而肿瘤可以通过各种方式逃避免疫监视获得免疫逃逸。先

天性和适应性免疫细胞的激活依赖一系列转录和转录后调节。LncRNA正在成为免疫细胞分化和激活的重要调节因子。它们不编码肿瘤免疫过程的效应蛋白,而是调节免疫细胞的分化和功能,如树突细胞活性、T细胞比例和代谢过程^[45]。通过对40个配对的胃癌和癌旁组织进行qRT-PCR检测发现,UCA1在胃癌尤其是肠型胃癌中显著高表达,并且UCA1水平较高的肠型胃癌患者总生存期较差,具体而言,它可以作为miR-193a和miR-214的ceRNA,减少其对PD-L1的转录抑制,从而促进PD-L1表达^[32]。PD-L1是一种在肿瘤细胞中过度表达而在正常细胞中较少见的蛋白质,它通过与活化的T细胞、B细胞上的PD-1结合来抑制宿主的免疫系统^[46]。UCA1保护PD-L1免受miRNA的抑制作用从而促进胃癌细胞免疫逃逸。研究人员进一步构建了小鼠的皮下异种移植模型,发现敲除UCA1使小鼠肿瘤的体积和重量显著小于对照组,并且PD-L1的表达水平更低。调节性T细胞是一种CD4⁺T淋巴细胞的子集,在肿瘤免疫中是一种抑制性免疫细胞。POU3F3可以通过募集TGF- β 以及激活TGF- β 信号通路增加调节性T细胞的分布,从而增强胃癌细胞的细胞增殖^[33]。H19可以改变COL1A2的表达水平,以促进巨噬细胞从免疫促进型到免疫抑制型的极化过程,从而促进胃癌免疫抑制性微环境的形成^[34]。此外,H19的敲低诱导 $\gamma\delta$ T细胞群的增加,促进Jurkat细胞中的IL-2表达并增加巨噬细胞群的M1极化,说明H19可能有助于胃癌的免疫逃逸^[35]。SNHG15作为miR-141的ceRNA,提高了胃癌细胞上PD-L1的表达水平,进而提高了胃癌细胞对肿瘤免疫反应的抵抗能力^[36]。癌症免疫治疗在抗癌能力上展示出了巨大的潜力,尤其是免疫检查点阻断的方式。而目前免疫治疗受困于免疫抑制性微环境的存在发展缓慢,靶向lncRNA对免疫疗法进行微调或能让免疫治疗得到更好的临床效益。

1.4 LncRNA与胃癌干细胞特性

癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)也称为肿瘤起始细胞,通常与肿瘤的侵袭性、异质性和治疗抵抗有关^[47,48]。在化疗或者放疗等治疗方式对肿瘤细胞群的攻击下,这种具有干细胞特性的CSCs表现出治疗耐受性,可引起肿瘤复发^[49]。研究发

现, lncRNA可以影响胃癌的干细胞特性。FEZF1-AS1是一种致癌因子, 在胃癌的组织和细胞系中被上调。研究人员敲减FEZF1-AS1后发现, 干细胞因子和标记物的表达降低; 此外, FEZF1-AS1的沉默还抑制了胃癌肿瘤干细胞的增殖、侵袭和迁移能力。FEZF1-AS1作为miR-363-3p的ceRNA影响HMGA2, 促进了胃癌干细胞的致瘤能力^[29]。LOXL1-AS1的敲低降低了干细胞因子如NANOG、SOX2和OCT4的表达, 并且LOXL1-AS1低表达的胃癌细胞系对顺铂治疗更敏感^[30]。SPRY4-IT1在维持胃癌的干细胞表型中起到重要作用, 在SPRY4-IT1高表达的胃癌细胞中, CSCs标记物显著升高, 包括CD73、CD146和ALDH1。相反, 抑制SPRY4-IT1会降低胃癌细胞的自我更新能力和CSC标志物的表达^[31]。因此, 对于目前的治疗耐受性, 靶向相关lncRNA或许是一种解决方案。

2 lncRNA在胃癌中潜在的临床应用

2.1 诊断和预后

大多数胃癌患者被诊断时已经是晚期, 因此需要确定早期的有效生物标志物。lncRNA可以在血浆中以高度稳定的形式被检测到, 因此被认为是非侵入性癌症诊断的潜在分子标志。血浆H19的水平可用于区分早期胃癌患者, 其分选的临床结果不亚于传统肿瘤生物标志物。H19在胃癌中诊断的灵敏度为82.9%, 特异性为72.9%; 并且在术前H19高表达的患者, 术后H19的水平明显降低, 表明H19的血浆浓度反映了肿瘤动力学, 或可以作为监测肿瘤状态的血浆标志物。具体lncRNA的表达水平能否检测复发, 还需要较长的观察周期。此外, 血浆H19的水平在用RNase直接处理期间是稳定的, 而对于肿瘤标记物来讲这一点是必不可少的^[50]。除了使用单个lncRNA之外, 多种血浆lncRNA组合对于胃癌诊断可能变得更加有效。研究表明, 胃癌患者血浆中FAM49B-AS1、GUSBP11和CTDHUT的lncRNA水平显著高于健康对照。此外, 这三种lncRNA与CA242或CA724的组合使用优于单独使用CA242或CA724进行胃癌诊断^[51]。胃癌预后对于评估治疗状态和调整治疗策略至关重要, lncRNA有成为胃癌的预后标志物的潜力。如与邻近的正常胃黏膜组织相比, 来自胃

癌患者和胃癌细胞的临床样本中MIR100HG过表达。进一步研究表明, MIR100HG水平升高与临床分期、肿瘤侵袭、淋巴结转移和远处转移呈正相关。此外, 生存分析结果显示, MIR100HG的表达与胃癌患者的临床结果呈负相关^[52]。这表明差异表达的lncRNA在胃癌的早期诊断和预后方面存在一定的临床应用潜力。

2.2 治疗靶点

鉴于lncRNA涉及许多生物学功能并且与临床病理有密切联系, 在胃癌进展的过程中发挥关键作用, 研究者将lncRNA作为肿瘤的治疗靶点进行不断尝试, 开发了多种方式靶向lncRNA。(1)与lncRNA互补的小干扰RNA(siRNA)用于靶向lncRNA。siRNA可以招募RISC以诱导lncRNA降解。在胃癌靶向lncRNA的研究中, siRNA已成功用于多个临床前模型, 以研究靶向lncRNA的治疗意义。例如, HNF1A-AS1对胃癌的功能分析结果发现, 靶向HNF1A-AS1的siRNA显著降低了胃癌细胞的增殖^[53], siRNA介导的UCA1敲低促进了胃癌细胞的G₁期阻滞并导致细胞凋亡。(2)反义寡核苷酸(ASO)是12~20 nt的合成单链寡核苷酸, 可与互补的RNA序列以高特异性结合。当与它们的靶RNA结合时, ASO会诱导RNase-H介导的降解, 从而导致基因敲低。ASO疗法有些已经应用于临床, 如Nusinersen被批准用于治疗多种形式的脊髓性肌萎缩症, Eteplirsen被批准用于治疗Duchenne肌营养不良症等。但是, 基于ASOs靶向lncRNA的研究大多还在临床前阶段, 如PVT1的特异性ASO对PVT1的靶向抑制了体外胃癌细胞生长和侵袭, 并在体内PDX模型中显示出强大的抗肿瘤活性^[54]。这为靶向lncRNA的ASO有潜力作为抑制胃癌进展的治疗药物提供了初步证据。(3)CRISPR/Cas9包括一个单向导RNA(sgRNA)和一个Cas9酶, 是最新开发的用于在转录后询问lncRNA功能的技术。Cas9是一种内切核糖核酸酶, 在sgRNA的指导下切割目标单链RNA(ssRNA)。CRISPR/Cas9常用于lncRNA的筛选和注释^[55]。由于对lncRNA功能和机制的研究尚不清楚, CRISPR/Cas9靶向lncRNA的研究尚未进入临床。然而, 根据现有的研究结果, 它仍然是一种潜在的治疗工具。利用

CRISPR/Cas9基因组编辑技术敲除胃癌细胞中的NEAT1构建了胃癌模型,结果发现,CRISPR/Cas9对NEAT1的敲除抑制了胃癌的迁移并促进了细胞凋亡^[56]。目前可用于直接lncRNA靶向的方法包括siRNA、ASO和CRISPR/Cas9。在考虑不同的方法时,需要注意siRNA适用于细胞质lncRNA,ASO适用于核lncRNA,CRISPR/Cas9适用于双定位lncRNA或细胞定位未知的lncRNA。此外,天然化合物对lncRNA也具有可靠的调节作用。例如,姜黄素是姜黄中的一种主要植物化学物质,姜黄素抑制胃癌细胞的增殖并以浓度依赖性方式抑制H19表达,而增强p53的表达。H19的异位表达逆转了姜黄素诱导的增殖抑制并下调了p53表达,抑制姜黄素诱导的细胞凋亡,说明姜黄素可以通过抑制H19的水平来抑制胃癌的进展^[57]。小豆蔻素可以降低PVT1的表达水平,抑制了STAT3的下游通路,使细胞增殖和迁移能力减弱,并诱导胃癌细胞系的细胞凋亡^[58]。白杨素是一种天然黄酮,存在于蜂蜜中,具有抗肿瘤特性。最近,Chen等^[59]发现,白杨素可诱导胃癌细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭;进一步的研究发现,白杨素抑制胃癌进展的能力是通过H19/let-7a/COPB2来实现的,并在体内实验中证实了这一点。lncRNA并不是这些天然化合物使用之处的主要靶标,而是新的细胞内靶标,可在一定程度上解释它们的药理活性。从另一方面说,天然化合物在中药中有悠久的历史,具有广泛的来源,安全性相对上述调控方式更高;但缺乏准确的靶点和机制是天然化合物的一个缺点。然而,目前针对lncRNA提供了一个新的视角来解释天然化合物的生物活性,并可能扩展它们在临床试验中的使用。此外,基于目前胃癌药物耐受所带来的负面临床效益,lncRNA的研究有望解决这一问题。在胃癌中,多种异常表达的lncRNA被鉴定为可促进肿瘤进展,科研人员更关注其治疗抗性方面的潜力。目前已经发现一些lncRNA在胃癌耐药性中发挥重要作用,尤其是在化学耐药性中,而关于靶向治疗和免疫治疗耐药的研究较少。例如,在胃癌中,HOTAIR可以通过miR-331-3p调节HER2的表达;同时,H19也可以通过let-7c来调节HER2的表达,说明lncRNA在

调节胃癌靶向治疗方面存在巨大的潜力,但缺少相应的研究。已鉴定出许多在胃癌中异常表达的lncRNA通过调控不同靶基因参与化疗耐药。例如,CRAL可以通过与miR-505结合并充当ceRNA来调节CYLD(一种去泛素化酶,被认为是PI3K/AKT/NF- κ B信号通路的负调节因子)的表达,然后通过增加DNA损伤和增强细胞凋亡来逆转顺铂的耐药性。PCAT1通过与EZH2结合增加H3K27me3从而沉默PTEN,导致胃癌细胞中的顺铂耐药性^[60]。这说明PCAT1是胃癌细胞中顺铂耐药的正调节因子,靶向PCAT1是可以解决顺铂耐药的策略。在胃癌中失调的lncRNA主要调节DNA损伤和细胞周期,并影响EMT过程,所以许多研究都集中在lncRNA和胃癌耐药性之间的相互作用上,特别是对阿霉素、铂类和氟尿嘧啶的耐药性(表2)。靶向这些异常表达的lncRNA是逆转耐药性的治疗方法。将基于lncRNA的治疗干预与传统化疗以及靶向治疗相结合,可能是在晚期胃癌患者中克服耐药性的有希望的选择。

3 结论

lncRNA广泛参与胃癌的基因调控网络,许多lncRNA不是作为单独的节点,而是作为功能网络的分支点,影响包含靶基因或相关信号通路的调节网络。在胃癌中,许多lncRNA已被鉴定为促癌因子和肿瘤抑制因子。lncRNA可以作为胃癌的诊断、预后和治疗的生物标志物。lncRNA在胃癌的增殖、转移、免疫逃逸中起着复杂而重要的作用。lncRNA可以在血浆中以高度稳定的形式被检测到,血浆中的lncRNA检测简单、无创,且优于现有的肿瘤标记物。单个lncRNA或lncRNA的组合可用于胃癌诊断;lncRNA的表达水平与胃癌患者的临床特征密切相关,可以作为胃癌的预后因素。靶向失调的lncRNA影响了胃癌的进展。致力于研究胃癌相关的lncRNA的潜在机制可能会在生物标志物和治疗靶点方面为胃癌的治疗提供理论指导。而如何从大量候选lncRNA中选择关键的分子仍然是一个挑战。开发基于lncRNA的治疗方法需要更多的转化研究和临床试验,这有望成为一种改善胃癌患者预后的新的辅助治疗手段。

表2 LncRNA对胃癌耐药性的影响

LncRNA	表达水平	作用机制	药物	来源
CRNDE		SRSF6/PICALM、NEDD4-1/PTEN	奥沙利铂、5-FU	[61,62]
MACC1-AS1	上调	MiR-145-5p/FAO	奥沙利铂、5-FU	[63]
HAGLR	上调	MiR-338-3p/LDHA	5-FU	[64]
EIF3J-DT	上调	MIR188-3p、ATG14	奥沙利铂、5-FU	[65]
PVT1	上调	Bcl-2	5-FU	[66]
ANRIL	上调	MDR1、MRP1	顺铂、5-FU	[67]
FGD5-AS1	上调	MiR-153-3p/CITED2	5-FU	[68]
FEZF1-AS1	上调	ATG5	5-FU	[69]
ROR	上调	MRP1	阿霉素、长春新碱	[70]
HOTAIR	上调	MiR-217	紫杉醇、阿霉素	[71]
NEAT1	上调		阿霉素	[72]
D63785	上调	MiR-422a/MEF2D	阿霉素	[73]
UCA1	上调	PARP, Bcl-2	阿霉素	[74]
HMGA1P4	上调	MDR和细胞凋亡	顺铂	[75]
SNHG7	上调	MiR-34a/LDHA	顺铂	[76]
FOXD1-AS1	上调	FOXD1	顺铂	[77]
PCAT-1	上调	MiR-128/ZEB1	顺铂	[78]
SNHG5	上调	Bax、MDR1、MRP1、Bcl-2	顺铂	[79]
DANCR	上调	MDR1、MRP1	顺铂	[80]
HOXD-AS1	上调	EZH2/PDCD4	顺铂	[81]
SNGH3	上调	IL-6/STAT3/SNHG3/miR-3619-5p/ARL2	顺铂	[82]
ASB16-AS1	上调	TRIM37/NF-κB	顺铂	[83]
GAS5	下调		阿霉素	[84]
ADAMTS9-AS2	下调	MiR-223-3p/NLRP3	顺铂	[85]
CRAL	下调	MiR-505/CYLD/AKT	顺铂	[86]

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] Shahidi N, Bourke MJ. ESD, not EMR, should be the first-line therapy for early gastric neoplasia. *Gut*, 2020, 69(9): 1-2
- [3] Ko WJ, Song GW, Kim WH, et al. Endoscopic resection of early gastric cancer: current status and new approaches. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1: 24
- [4] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-542
- [5] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648
- [6] Tan H, Zhang S, Zhang J, et al. Long non-coding RNAs in gastric cancer: new emerging biological functions and therapeutic implications. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8880-8902
- [7] Dragomir MP, Kopetz S, Ajani JA, et al. Non-coding RNAs in GI cancers: from cancer hallmarks to clinical utility. *Gut*, 2020, 69(4): 748-763
- [8] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118
- [9] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641
- [10] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47-62
- [11] Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 542-551
- [12] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and

- experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407
- [13] Liu Y, Liu X, Lin C, et al. Noncoding RNAs regulate alternative splicing in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 11
- [14] Rashid F, Shah A, Shan G. Long non-coding RNAs in the cytoplasm. *Genomics Proteomics Bioinf*, 2016, 14(2): 73-80
- [15] Zhuo W, Liu Y, Li S, et al. Long noncoding RNA GMAN, up-regulated in gastric cancer tissues, is associated with metastasis in patients and promotes translation of ephrin A1 by competitively binding GMAN-AS. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 676-691
- [16] Ding L, Tian Y, Wang L, et al. Hypermethylated long noncoding RNA MEG3 promotes the progression of gastric cancer. *Aging*, 2019, 11(19): 8139-8155
- [17] Xu TP, Liu XX, Xia R, et al. SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer. *Oncogene*, 2015, 34(45): 5648-5661
- [18] Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094-4109
- [19] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674
- [20] Zhou J, Zhi X, Wang L, et al. Linc00152 promotes proliferation in gastric cancer through the EGFR-dependent pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1): 135
- [21] Kong F, Deng X, Kong X, et al. ZFPM2-AS1, a novel lncRNA, attenuates the p53 pathway and promotes gastric carcinogenesis by stabilizing MIF. *Oncogene*, 2018, 37(45): 5982-5996
- [22] Zhou J, Shi J, Fu X, et al. Linc00441 interacts with DNMT1 to regulate RB1 gene methylation and expression in gastric cancer. *Oncotarget*, 2018, 9(101): 37471-37479
- [23] Dong D, Lun Y, Sun B, et al. Silencing of long non-coding RNA PCAT6 restrains gastric cancer cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition by targeting microRNA-15a. *Gen Physiol Biophys*, 2020, 39(1): 1-12
- [24] Lü MH, Tang B, Zeng S, et al. Long noncoding RNA BC032469, a novel competing endogenous RNA, upregulates hTERT expression by sponging miR-1207-5p and promotes proliferation in gastric cancer. *Oncogene*, 2016, 35(27): 3524-3534
- [25] Lu GH, Zhao HM, Liu ZY, et al. LncRNA SAMD12-AS1 promotes the progression of gastric cancer via DNMT1/p53 axis. *Arch Med Res*, 2021, 52(7): 683-691
- [26] Yang Z, Wang R, Zhang T, et al. Hypoxia/lncRNA-AK123072/EGFR pathway induced metastasis and invasion in gastric cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 19954-19968
- [27] Li D, Wang J, Zhang M, et al. LncRNA MAGI2-AS3 is regulated by BRD4 and promotes gastric cancer progression via maintaining ZEB1 overexpression by sponging miR-141/200a. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 109-123
- [28] Liang Y, Zhang CD, Zhang C, et al. DLX6-AS1/miR-204-5p/OCT1 positive feedback loop promotes tumor progression and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2): 212-227
- [29] Hui Y, Yang Y, Li D, et al. LncRNA FEZF1-AS1 modulates cancer stem cell properties of human gastric cancer through miR-363-3p/HMGA2. *Cell Transplant*, 2020, 29: 096368972092505
- [30] Sun Q, Li J, Li F, et al. LncRNA LOXL1-AS1 facilitates the tumorigenesis and stemness of gastric carcinoma via regulation of miR-708-5p/USF1 pathway. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): e12687
- [31] Cao S, Lin L, Xia X, et al. LncRNA SPRY4-IT1 regulates cell proliferation and migration by sponging miR-101-3p and regulating AMPK expression in gastric cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 455-464
- [32] Wang CJ, Zhu CC, Xu J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115
- [33] Xiong G, Yang L, Chen Y, et al. Linc-POU3F3 promotes cell proliferation in gastric cancer via increasing T-reg distribution. *Am J Transl Res*, 2015, 7(11): 2262-2269
- [34] Nie K, Zheng Z, Wen Y, et al. A novel ceRNA axis involves in regulating immune infiltrates and macrophage polarization in gastric cancer. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106845
- [35] Sun L, Li J, Yan W, et al. H19 promotes aerobic glycolysis, proliferation, and immune escape of gastric cancer cells through the microRNA-519d-3p/lactate dehydrogenase A axis. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2245-2259
- [36] Dang S, Malik A, Chen J, et al. LncRNA SNHG15 contributes to immuno-escape of gastric cancer through targeting miR141/PD-L1. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8547-8556
- [37] Ou J, Lei P, Yang Z, et al. LINC00152 mediates CD8⁺ T-cell infiltration in gastric cancer through binding to EZH2 and regulating the CXCL9, 10/CXCR3 axis. *J Mol Histol*, 2021, 52(3): 611-620
- [38] Wang J, Huang F, Shi Y, et al. RP11-323N12.5 promotes the malignancy and immunosuppression of human gastric cancer by increasing YAP1 transcription. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 85-102
- [39] Weng X, Zhang H, Ye J, et al. Hypermethylated epidermal

- growth factor receptor (EGFR) promoter is associated with gastric cancer. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 10154
- [40] Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(10): 749-758
- [41] Horikawa I, Barrett JC. Transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene as a target for cellular and viral oncogenic mechanisms. *Carcinogenesis*, 2003, 24(7): 1167-1176
- [42] Zhang H, Liu L, Wang Y, et al. KLF8 involves in TGF-beta-induced EMT and promotes invasion and migration in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(6): 1033-1042
- [43] Han Y, Ye J, Wu D, et al. LEIGClong non-coding RNA acts as a tumor suppressor in gastric carcinoma by inhibiting the epithelial-to-mesenchymal transition. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 932
- [44] Yu B, Wang S. Angio-lncRs: lncRNAs that regulate angiogenesis and vascular disease. *Theranostics*, 2018, 8(13): 3654-3675
- [45] Denaro N, Merlano MC, Lo Nigro C. Long noncoding RNAs as regulators of cancer immunity. *Mol Oncol*, 2019, 13(1): 61-73
- [46] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742
- [47] Kuolu A, Biray Avc Ç. Cancer stem cells: a brief review of the current status. *Gene*, 2019, 681: 80-85
- [48] Ayob AZ, Ramasamy TS. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 20
- [49] Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Migrating cancer stem cells—an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 744-749
- [50] Zhou X, Yin C, Dang Y, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11516
- [51] Zheng R, Liang J, Lu J, et al. Genome-wide long non-coding RNAs identified a panel of novel plasma biomarkers for gastric cancer diagnosis. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 731-741
- [52] Li J, Xu Q, Wang W, et al. MIR100HG: a credible prognostic biomarker and an oncogenic lncRNA in gastric cancer. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20190171
- [53] Liu HT, Liu S, Liu L, et al. EGR1-mediated transcription of lncRNA-HNF1A-AS1 promotes cell cycle progression in gastric cancer. *Cancer Res*, 2018, 78(20): 5877
- [54] Li Y, Song S, Pizzi MP, et al. LncRNA PVT1 is a poor prognosticator and can be targeted by PVT1 antisense oligos in gastric adenocarcinoma. *Cancers*, 2020, 12(10): 2995
- [55] Esposito R, Bosch N, Lanzós A, et al. Hacking the cancer genome: profiling therapeutically actionable long non-coding RNAs using CRISPR-Cas9 screening. *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 545-557
- [56] Haghighi N, Doosti A, Kiani J. Evaluation of CRISPR/Cas9 system effects on knocking out NEAT1 gene in AGS gastric cancer cell line with therapeutic perspective. *J Gastrointest Canc*, 2021. doi: 10.1007/s12029-021-00669-2
- [57] Liu G, Xiang T, Wu QF, et al. Curcumin suppresses the proliferation of gastric cancer cells by downregulating H19. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 5156-5162
- [58] Wang Z, Tang X, Wu X, et al. Cardamonin exerts anti-gastric cancer activity via inhibiting lncRNA-PVT1-STAT3 axis. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20190357
- [59] Chen L, Li Q, Jiang Z, et al. Chrysin induced cell apoptosis through H19/let-7a/COPB2 axis in gastric cancer cells and inhibited tumor growth. *Front Oncol*, 2021, 11: 651644
- [60] Li H, Ma X, Yang D, et al. PCAT-1 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer through epigenetically silencing PTEN via recruiting EZH2. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1353-1361
- [61] Zhang F, Wang H, Yu J, et al. LncRNA CRNDE attenuates chemoresistance in gastric cancer via SRSF6-regulated alternative splicing of PICALM. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 6
- [62] Xin L, Zhou LQ, Liu C, et al. Transfer of lncRNA CRNDE in TAM-derived exosomes is linked with cisplatin resistance in gastric cancer. *EMBO Rep*, 2021, 22(12): e52124
- [63] He W, Liang B, Wang C, et al. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene*, 2019, 38(23): 4637-4654
- [64] Hu J, Huang L, Ding Q, et al. Long noncoding RNA HAGLR sponges miR-338-3p to promote 5-Fu resistance in gastric cancer through targeting the LDHA-glycolysis pathway. *Cell Biol Int*, 2022, 46(2): 173-184
- [65] Luo Y, Zheng S, Wu Q, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) *EIF3J-IT1* induces chemoresistance of gastric cancer via autophagy activation. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4083-4101
- [66] Du P, Hu C, Qin Y, et al. LncRNA PVT1 mediates antiapoptosis and 5-fluorouracil resistance via increasing Bcl2 expression in gastric cancer. *J Oncol*, 2019, 2019: 1-10
- [67] Lan WG, Xu DH, Xu C, et al. Silencing of long non-coding RNA ANRIL inhibits the development of multi-drug resistance in gastric cancer cells. *Oncol Rep*, 2016,

- 36(1): 263-270
- [68] Gao Y, Xie M, Guo Y, et al. Long non-coding RNA FGD5-AS1 regulates cancer cell proliferation and chemoresistance in gastric cancer through miR-153-3p/CITED2 axis. *Front Genet*, 2020, 11: 715
- [69] Gui Z, Zhao Z, Sun Q, et al. LncRNA FEZF1-AS1 promotes multi-drug resistance of gastric cancer cells via upregulating ATG5. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 749129
- [70] Wang S, Chen W, Yu H, et al. LncRNA ROR promotes gastric cancer drug resistance. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 107327482090469
- [71] Wang H, Qin R, Guan A, et al. HOTAIR enhanced paclitaxel and doxorubicin resistance in gastric cancer cells partly through inhibiting miR-217 expression. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7226-7234
- [72] Zhang J, Zhao B, Chen X, et al. Silence of long noncoding RNA NEAT1 inhibits malignant biological behaviors and chemotherapy resistance in gastric cancer. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(1): 109-113
- [73] Zhou Z, Lin Z, He Y, et al. The long noncoding RNA D63785 regulates chemotherapy sensitivity in human gastric cancer by targeting miR-422a. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 405-419
- [74] 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. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(5): 1061-1067
- [75] Qiao XL, Zhong ZL, Dong Y, et al. LncRNA HMGA1P4 promotes cisplatin-resistance in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 8830-8836
- [76] Pei LJ, Sun PJ, Ma K, et al. LncRNA-SNHG7 interferes with miR-34a to de-sensitize gastric cancer cells to cisplatin. *CBM*, 2021, 30(1): 127-137
- [77] Wu Q, Ma J, Wei J, et al. FOXD1-AS1 regulates FOXD1 translation and promotes gastric cancer progression and chemoresistance by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Mol Oncol*, 2021, 15(1): 299-316
- [78] Guo Y, Yue P, Wang Y, et al. PCAT-1 contributes to cisplatin resistance in gastric cancer through miR-128/ZEB1 axis. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109255
- [79] Li M, Zhang YY, Shang J, et al. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4185-4191
- [80] Xu YD, Shang J, Li M, et al. LncRNA DANCER accelerates the development of multidrug resistance of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 2794-2802
- [81] Ye Y, Yang S, Han Y, et al. HOXD-AS1 confers cisplatin resistance in gastric cancer through epigenetically silencing PDCD4 via recruiting EZH2. *Open Biol*, 2019, 9(9): 190068
- [82] Sun B, Han Y, Cai H, et al. RETRACTED ARTICLE: Long non-coding RNA SNHG3, induced by IL-6/STAT3 transactivation, promotes stem cell-like properties of gastric cancer cells by regulating the miR-3619-5p/ARL2 axis. *Cell Oncol*, 2021, 44(1): 179-192
- [83] Fu T, Ji K, Jin L, et al. ASB16-AS1 up-regulated and phosphorylated TRIM37 to activate NF- κ B pathway and promote proliferation, stemness, and cisplatin resistance of gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 45-59
- [84] Zhang N, Wang AY, Wang XK, et al. GAS5 is down-regulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(15): 3199-3205
- [85] Ren N, Jiang T, Wang C, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits gastric cancer (GC) development and sensitizes chemoresistant GC cells to cisplatin by regulating miR-223-3p/NLRP3 axis. *Aging*, 2020, 12(11): 11025-11041
- [86] Wang Z, Wang Q, Xu G, et al. The long noncoding RNA CRAL reverses cisplatin resistance via the miR-505/CYLD/AKT axis in human gastric cancer cells. *RNA Biol*, 2020, 17(11): 1576-1589