

神经调节肽U与肿瘤相关性的研究进展

张丽君¹, 于晶晶¹, 王颖¹, 胡晓强¹, 何春草¹, 徐贤荣¹, 杨军^{1,2*}

(¹杭州师范大学公共卫生学院营养与毒理学系, 杭州 311121; ²浙江大学附属妇产科医院子宫恶性肿瘤诊治中心, 杭州 310006)

摘要: 肿瘤是当前全球范围内影响人类健康的最为严重的疾病之一。在肿瘤的发生发展过程中, 神经调节肽U(neruomedin U, NMU)可能通过表达的升高或降低改变癌细胞迁移、侵袭、糖代谢、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、维持肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)表型等分子机制, 进而影响机体的肿瘤免疫反应、药物敏感性和治疗效果等。本文简述了NMU与肿瘤相关研究的进展, 着重总结了NMU影响肿瘤发生发展的可能机制, 提出了NMU作为肿瘤标志物和治疗靶点的可能性, 以期为NMU的临床应用提供有益的信息和理论依据。

关键词: 神经调节肽U; 肿瘤; 上皮间质转化; 肿瘤标志物; 不良预后

Research progress on the relationship between neuromedin U and cancer

ZHANG Lijun¹, YU Jingjing¹, WANG Ying¹, HU Xiaoqiang¹, HE Chuncao¹,
XU Xianrong¹, YANG Jun^{1,2*}

(¹Department of Nutrition and Toxicology of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China;

²Center for Uterine Cancer Diagnosis and Therapy Research, the Affiliated Women's Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

Abstract: Tumor is one of the most severe diseases affecting human health worldwide. During tumor development, the altered expression of neruomedin U (NMU) may influence the migration, invasion, and glucose metabolism of cancer cells, as well as the epithelial mesenchymal transition (EMT), maintaining the phenotype of cancer stem cells (CSC) and other molecular mechanisms, which could affect the body's immune response, drug sensitivity, and therapeutic outcome. Here, we have summarized the latest progress of NMU and tumor, focusing on the possible mechanism on tumor development and the potential for NMU as a biomarker for tumor and therapeutic target, in an effort to provide useful information for its future clinical application.

Key Words: neuromedin U; cancer; epithelial-mesenchymal transition; cancer biomarker; poor prognosis

神经肽(neuropeptide)是生物体内神经元以及其他细胞或靶器官之间传递信息的生物活性多肽。神经调节肽(neuromedin, 又称神经介素)是神

经肽家族的成员, 包括神经调节肽B、C(铃蟾肽样)、K(神经激肽B)、L(神经激肽A或神经降压素)、N、神经调节肽S(neuromedin S, NMS)和神

收稿日期: 2021-07-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(31971138); 浙江省自然科学基金项目(LZ19H260001)

第一作者: E-mail: 963769614@qq.com

*通信作者: E-mail: gastate@zju.edu.cn

经调节肽U(neuromedin U, NMU)^[1]。其中, NMS是在大鼠脑中发现的一种36-氨基酸长肽, 它与NMU具有相似的结构和受体亲和力^[2], 但人类仅存在NMU, 因此, NMU成为癌症发展和进展领域关注的焦点。NMU于1985年首次在猪脊髓中被发现, 之后许多亚型又在不同物种中被发现, 如氨基酸残基数目较多的NMU-17(蟾蜍)、NMU-21(金鱼)、NMU-23(大鼠、树蛙)、NMU-25(人、猪、兔、狗、鸡、蛙、金鱼)和氨基酸残基数目较少的NMU-8(猪、狗)和NMU-9(豚鼠、鸡)等^[3]。NMU在胃肠道(尤其是小肠的十二指肠和空肠部分的肠神经中)表达量最高^[4], 其次是中枢神经系统^[5,6]。此外, NMU还广泛存在于其它各种组织和器官中, 包括泌尿生殖道(如输尿管、输精管、输卵管、尿道)^[7]、睾丸、卵巢、甲状腺、脾脏、淋巴细胞、脂肪组织、内皮细胞、角质形成细胞和胎盘等^[1]。血浆和血清中的NMU浓度很低^[7], 表明NMU可能以自分泌或旁分泌的形式发挥作用, 而非通过血液运输的“远距离分泌”发挥作用。

NMU主要有两种受体(neuromedin U receptor, NMUR): NMUR1(也称为GPR66或FM-3)和NMUR2(也称为TGR-1或FM-4)^[8]。两种NMUR也在生物体内广泛分布, 包括泌尿生殖系统和胃肠道的外周组织, 以及许多其他器官和中枢神经系统如小脑、海马和下丘脑等^[9,10]。NMUR1和NMUR2都具有显著的序列同源性^[9], NMUR1和NMUR2的C-端区域在不同物种中高度保守, 是其生物活性的决定因素^[11]。此外, 有研究发现, 生长激素促分泌素受体1b(growth hormone secretagogue receptor 1b, GHSR1b)和神经降压素受体1(neurotensin receptor 1, NTSR1)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中过表达形成的异二聚体参与了NMU相关信号的传导^[12]。另外, 在人类卵巢癌中发现一种新的截短的NMUR2, 即NMUR2S, 它可以阻断内源性NMU信号并进一步抑制卵巢癌细胞的增殖^[13]。以上五种NMU受体都属于G蛋白偶联受体大家族, 因此, 将来可能还会在G蛋白偶联受体家族中发现新的NMU受体。

NMU通过与其NMUR的结合调节多种生理功能, 从调节饮食行为、能量稳态、血压、肌肉收

缩到疼痛感知、催乳激素分泌和睡眠控制等^[1]。随着研究的深入, NMU与肿瘤之间的关系也逐渐被发现。NMU能够通过干扰细胞生长与增殖、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、迁移与侵袭等影响肿瘤的发生发展^[12,14,15]。目前有多项研究探讨了NMU表达与不良预后和整体转归之间的关系^[16,17], 提示了NMU的表达与其作为肿瘤诊断和治疗生物标志物的可能性^[18,19]。因此, 本文阐述了NMU在各肿瘤中的表达状况、作用机制及临床应用, 以期对相关研究提供参考。

1 NMU在肿瘤中的表达与分布

近年来, 在对肿瘤样本的高通量分析(如组织微阵列或基因表达谱分析)中发现, NMU可能与肿瘤的进展有关^[20]。随着研究的不断深入, 它们之间的关联性逐渐被人们认识。

研究者通过不同分析方法发现, 不同类型肿瘤中NMU表达的高低不同。有关NMU在肿瘤中低表达的研究较少。首个关于NMU在癌症组织中低表达的报告显示, 与健康组织相比, 在五个检测的口腔鳞状细胞癌样本中, NMU表达均显著下调^[21]。Tokumaru等^[22]通过微阵列分析头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)样本中基因启动子区的甲基化水平, 发现在20%的样本中NMU启动子以肿瘤特异性方式甲基化, 导致NMU表达水平的降低。这是NMU与头颈癌相关的首次报道。但在之后的研究中, Dasgupta等^[23]通过微阵列结合实时定量PCR技术和免疫组化分析均得出, NMU在HNSCC中高表达, 这与Tokumaru等^[22]的报道结论相反。出现这种情况的原因之一可能是作者研究方法和筛选目的不同所致——Tokumaru等^[22]分析的是启动子区域的高甲基化水平筛选抑癌基因, 而Dasgupta等^[23]则是通过对基因表达谱的比较而鉴定癌基因; 原因之二可能与使用的样本组织有关。另外, Tokumaru等^[22]的研究中仅有20%的样本出现启动子区高甲基化, 因此, 其结果的可靠性还需进一步进行验证。总之, NMU与HNSCC之间的关系还需要更多可重复性高的研究加以确定。此外, Yamashita等^[24]发现, 在食管鳞状细胞癌样本中的NMU mRNA水平显著低于正常组织, 而NMU的过表达

可以抑制细胞克隆形成, 表现出肿瘤抑制基因的作用。

但NMU在绝大多数肿瘤中高表达或过表达。Fatima等^[25]和Garczyk等^[26]分别用与健康对照对比的方法对肿瘤样本中基因拷贝数变异进行分析后得出一致结论, 即NMU在癌组织中高表达且NMU是NMUR2强表达的乳腺癌患者不良预后的生物标志物。又如在肺癌研究中, 2006年, Takahashi等^[12]利用全基因组cDNA微阵列技术在NSCLC中发现NMU高表达, 这项研究首次证实了NMU与肺癌的关联性。在之后的研究中, Zhang等^[18]通过对医学癌症数据库(the cancer genome atlas, TCGA)的分析, 发现NMU在肺腺癌和肺鳞癌中都高表达, 且NMU与鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白)、 γ 转导活性肽1联合可更好地识别NSCLC。此外, NMU的高表达还可能与NSCLC患者对阿来替尼的耐药有关^[22]。多项研究应用TCGA数据库、基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)并通过蛋白质-蛋白质相互作用网络分析得到, NMU是乳头状甲状腺癌中的上调基因, 生存分析表明, NMU基因的高表达显著降低了甲状腺癌患者的无病生存期^[27-30]。Zhang等^[18]和Shen等^[27]的研究还进一步通过结构分析预测了可能逆转甲状腺癌基因表达谱的小分子药物。

在对其他肿瘤的研究中, 通过高通量分析、TCGA数据库、GEO数据库和生物信息学分析方法发现, NMU还与多种消化系统和泌尿生殖系统相关癌症的发生发展联系密切, 如NMU在胰腺癌^[31]、胃癌^[32]、结肠癌^[33]、肝癌^[5]、子宫内膜癌^[34]、卵巢癌^[35]、前列腺癌^[36]、膀胱癌^[17,37]、肾癌^[20]中均呈现高表达。此外, NMU也在间皮瘤^[38]、白血病^[39]、骨肉瘤^[19]、神经母细胞瘤^[40]中表达上调, 并被鉴定为调控肿瘤发生发展排名靠前的关键基因之一。

2 NMU在肿瘤发生发展中的作用机制

2.1 对细胞增殖的影响

有关NMU抑制细胞生长的报道较少。在食管鳞状细胞癌细胞系中, NMU启动子呈现高度甲基化, 其表达下降或完全沉默; 而恢复NMU表达

后, 细胞集落形成效率降低, 表明NMU具有生长抑制的活性^[24]。类似的, 在NMUR2阳性的乳腺癌细胞中过表达NMU也显著抑制了细胞增殖以及集落形成^[25]。此外, NMUR2的截短形式NMUR2S可通过受体异源二聚作用阻断NMUR1和NMUR2与NMU的结合能力, 从而抑制它们的信号传导, 进而抑制细胞增殖^[13]。但在该研究中, 研究者发现, NMUR2及其截短形式NMUR2S在卵巢癌组织中的表达量分别是正常组织的941倍和5倍, 因此, 虽然NMUR2S理论上可通过受体异源二聚作用阻断NMUR1和NMUR2与NMU的结合, 但在表达差异下其作用可以忽略。根据这个结果, 推断NMUR2S很可能是一个肿瘤细胞中NMUR2变异剪接的副产物, 其生理作用有限。

但在大部分其他类型癌症的研究中, NMU可以通过多种方式促进癌细胞增殖。例如, NMU在急性髓性白血病中作为转录因子c-Myb的靶基因, 和NMUR1一起促进癌细胞的生长, 刺激集落形成^[41]。在体外实验中, 使用NMU特异性的小干扰RNA(siRNA)处理NSCLC细胞后, NMU表达下调, 细胞生长受到抑制; NMU的过表达则对细胞生长有明显促进作用^[12]。在结直肠癌细胞中发现, 长非编码RNA(lncRNA) LINC01555的高表达可以激活NMU从而影响细胞的增殖^[42]。此外, NMU还能与特殊受体结合并与其他家族的蛋白质合作调节下游靶基因。在NSCLC细胞中, GHSR1b与NTSR1形成异二聚体受体结合NMU, 导致腺苷酸环化酶的激活, 进而激活cAMP依赖性蛋白激酶A, 蛋白激酶A再激活下游靶基因, 最终导致促进生长相关途径的激活^[12]。

由此可见, 在绝大多数肿瘤中, NMU的过表达会促进细胞的增殖, 从而引起癌细胞扩散和病情恶化。但同时有部分研究显示, NMU过表达在某些肿瘤中对细胞增殖具有抑制作用。这也与前文中提及的在不同肿瘤中NMU表达高低不同且大多数的肿瘤组织中NMU呈现高表达或过表达相呼应。同时也提示, 或许在未来临床应用上, 针对不同类型的肿瘤, 可能存在截然相反的治疗和处理方式, 但大部分以降低NMU表达或使其表达沉默为主要思路来展开研究。

2.2 在EMT、细胞迁移和侵袭中的作用

EMT是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。在胚胎发育、慢性炎症反应、组织重建、癌症转移过程中和多种纤维化疾病中发挥了重要作用,是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。研究已发现,NMU在不同类型的癌症中以多种途径对EMT、细胞迁移和侵袭发挥作用。

首先,NMU在细胞中表达上调并诱导促癌细胞迁移物质分泌增加。在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性细胞(HCC1954和SKBR3细胞)中,NMU表达上调后细胞表现为迁移、侵袭和抗凋亡能力增强,而NMU表达下调具有相反的效果^[43,44]。进一步研究表明,NMU过度表达导致乳腺癌细胞EMT标记物的上调和白介素-6(interleukin-6, IL-6)分泌的增加,而其诱导的IL-6分泌增加被认为是NMU增强细胞迁移能力的机制之一^[44]。

其次,NMU能结合受体激活信号通路或促进信号通路激活。在肾癌和肺癌中,高表达的NMU分别通过与NMUR1和GHSR1b/NTSR1异二聚体结合后以自分泌方式发挥作用,促进癌细胞生长和侵袭^[12,20]。Sun等^[15]应用大数据及生物信息学方法研究发现,在肺癌细胞中,NMU受体结合模块被激活后增加了细胞的侵袭力。Ketterer等^[31]报道,NMU在胰腺导管腺癌及其转移组织中过表达且NMU可以通过肝细胞生长因子-c-Met信号通路调节胰腺导管腺癌细胞的迁移、侵袭和扩散。在对子宫内膜癌的研究中发现,NMU可通过促进黏附信号通路中的受体和配体的表达水平、激活子宫内膜癌细胞中SRC家族激酶(如c-SRC)的活性使子宫内膜癌细胞的运动和增殖发生变化^[34]。

此外,NMU也可以作为促癌因子的下游靶基因使癌细胞恶性程度增强。NMU是Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1, YAP1)下游的靶基因,YAP1过表达诱导NMU表达和转录,YAP1-NMU信号促进上皮细胞转化和胶原积累,从而导致胰腺癌细胞增殖、迁移、转移、EMT和化疗耐药性增强^[14]。而在肺癌中,FOXO1作为经典的促进细胞迁移和侵袭的转录因子,是NMU信号通路的下游靶标;NMU-FOXO1途径还可促进肺癌细胞的恶

性性质^[12]。

最后,NMU通过改变其他调控因子功能发挥作用。Lin等^[34]和Yang等^[45]在子宫内膜癌研究中发现,过表达lncRNA HAND2-AS1可抑制细胞的迁移和侵袭,而HAND2-AS1通过抑制NMU进而影响细胞的迁移和侵袭。在人膀胱癌细胞T24中发现,NMU受转移抑制因子RhoGDI2调控,在敲除内源性RhoGDI2后,NMU表达上调并增强了细胞的锚定非依赖性生长、迁移和侵袭^[17]。功能性研究也表明,敲除NMU基因可以减少过表达LINC01555的结直肠癌细胞的迁移和侵袭^[42]。有研究提出,NMU与结肠癌细胞转移诱导的Snail调节功能有关,而Snail是已确定的EMT关键调控因子^[46]。

2.3 诱导异常代谢及增强肿瘤干细胞特征

在一项对乳腺癌的研究中,NMU的过度表达诱导了HER2阳性乳腺癌细胞的异常代谢,并增加了糖酵解,这可能是由于丙酮酸脱氢酶激酶活性增强所致。在对拉帕替尼、奈拉替尼和曲妥珠单抗具有获得性耐药性的细胞中也观察到类似结果^[44]。研究表明,糖酵解代谢与肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)表型之间存在密切的联系^[47]。在HER2靶向药抵抗的乳腺癌细胞中发现,NMU的过表达使细胞出现许多与CSC相关的特征表型,如代谢形式从优先使用线粒体呼吸到糖酵解的转换、EMT的发生等。外源性NMU的短期治疗足以引起细胞外酸化速率的显著增加,表明细胞外培养基中NMU水平的增加可以引起代谢改变^[47]。这些结果表明,短期暴露于NMU不会影响线粒体功能,但会诱导糖酵解的代谢改变。该研究还发现,带有CSC标记(CD44⁺/CD24⁻)的细胞数量也显著增加。综上结果提示,NMU可能通过赋予细胞CSC特征并扩充CSC数量来增强癌细胞对HER2靶向药物的耐药性。

从上述NMU在肿瘤发生发展中的作用机制不难看出,NMU可以通过多种方式抑制或促进癌症的发生发展。即便在同一种肿瘤中NMU也可能扮演多种角色,在不同的肿瘤组织中NMU的作用机制更是存在多样性。因此,肿瘤中NMU作用机制的探讨方面还需要更多的研究来进行验证与核实,这也暗示了将来NMU在临床应用上的多种可能性与不确定性,针对不同种类甚至不同人群均

可能存在个性化、差异化的应对方案和治疗措施。

3 NMU在临床中的应用

3.1 NMU作为肿瘤诊断及预后指标

现有的研究发现, NMU在多种肿瘤中呈现高表达, 表明其有作为肿瘤诊断的生物标志物的可能性, 如结直肠癌^[33]和骨肉瘤^[19]。也有研究分析了NMU与其它基因的联合应用价值, 如YAP1和NMU两个基因在转移性胰腺癌中的表达呈正相关, 因此, 二者都可作为转移性胰腺癌潜在的新型药物靶标和生物标志物^[14]。

但更多的研究分析了NMU的表达与癌症的不良预后和整体转归之间的关系, 认为NMU可作为疾病的预后指标。例如, YAP1和NMU的高表达水平与胰腺癌不良的平均生存率和总体生存率相关^[14]。一项对3 489例乳腺癌病例的分析显示, NMU与患者不良预后相关, 尤其是那些HER2过表达的肿瘤患者^[43]。关于甲状腺癌的研究显示, NMU的表达水平与甲状腺癌的预后有关, 可作为治疗甲状腺癌的潜在治疗靶标和生物标志物^[18,27]。NMU在子宫内膜癌和肺癌组织中的上调与不良预后及患者总生存期有关, 可以作为肺癌的预后指标^[12,16,34,48]。此外, 通过K-M生存分析发现, 在肝癌患者的肿瘤周围组织中NMU高表达组比NMU低表达组的患者预后差^[5]。

3.2 NMU作为肿瘤的治疗靶点

如上所述, 不论是在原发性肿瘤还是在转移的肿瘤中, NMU在多种癌症中高表达且与预后有关, 例如头颈癌、甲状腺癌、骨肉瘤、结直肠癌等。因此, 许多研究都认为NMU是癌症的潜在治疗靶点之一。

NMU作为肿瘤治疗的靶点可能应用于解决肿瘤的耐药性。尽管许多恶性肿瘤最初对化疗药物敏感, 但随着治疗的进展往往会产生耐药性。在对非小细胞肺癌的研究中, 通过整合生物信息学手段对三个微阵列数据库的分析, 发现NMU在阿来替尼耐药的NSCLC细胞中高表达; 进一步的蛋白质/基因互作和生物过程注释分析也证明了NMU在耐药中的作用^[49]。Rani等^[43]发现NMU与乳腺癌的耐药性存在着密切关联。他们在一组对HER靶

向药物(拉帕替尼、曲妥珠单抗、奈替尼和阿法替尼)敏感和耐药的乳腺HER阳性细胞系(SKBR3、HCC1954、MDA-MB-351、T47D)中发现, 耐药细胞系的NMU mRNA的表达和分泌高于敏感细胞系。敏感细胞中过表达NMU可使细胞产生耐药性, 而在耐药细胞中沉默NMU则使细胞对药物敏感, 说明NMU的表达水平可以影响药物敏感性。该研究还发现, 免疫抑制细胞因子转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF β 1)和淋巴细胞活化抑制剂程序性细胞死亡蛋白-1配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的含量在稳定过表达NMU的乳腺癌细胞及其释放的细胞外囊泡中增加; NMU过表达的细胞还显示出对曲妥珠单抗介导的抗体依赖性细胞毒性的抵抗增强, 表明NMU可增强免疫逃逸。另外, HER2耐药细胞释放的细胞外囊泡可以使药物敏感细胞中的TGF β 1水平升高。因此, NMU的过表达与HER2阳性乳腺癌的侵袭性增加、HER2靶向疗法的耐药性以及患者整体转归明显较差有关。以上研究结果提示, NMU极有可能成为乳腺癌治疗的关键分子靶标。NMU在肿瘤耐药方面存在影响, 将NMU作为治疗靶点, 降低NMU的表达或NMU沉默可能是降低耐药性的方法之一。

此外, NMU的受体在肿瘤中的作用也备受关注, 如有研究认为, NMUR2S可以作为治疗NMU信号介导的卵巢癌的潜在治疗靶标^[13], NMUR1可以作为骨肉瘤治疗和诊断的潜在靶标^[19]。

NMU在不同类型癌症中的表达状态、作用机制以及临床应用情况总结如表1所示。

4 小结与展望

越来越多的研究提示, NMU与多种癌症的发生发展密切相关, 人们对其在肿瘤中的作用机制及相关的信号通路也有了一定的认识, 但仍存在诸多的问题。

首先, 目前的研究中许多是以GEO数据库或TCGA数据库为基础, 通过数据挖掘分析鉴定获得NMU的, 还缺乏以NMU为目的基因/蛋白质开展的大规模临床样本的验证。其次, 在不同肿瘤类型中NMU的表达趋势有不同报道, 甚至在同一种肿

表1 NMU在不同肿瘤中的表达及可能作用机制

癌症类型	表达状态	机制	可能应用	参考文献
乳腺癌	↑	迁移、侵袭和抗凋亡能力增强；诱导的白介素-6分泌；赋予细胞CSC特征并扩充CSC数量；抑制细胞增殖以及集落形成	细胞外生物标志物、不良预后生物	[14,43,44]
肺癌	↑	增强增殖，迁移、侵袭能力	预后指标、治疗靶点	[12,16,17]
头颈部鳞状细胞癌	↓或↑	抑制肿瘤活性；转移	局部转移生物标志物、潜在靶点	[22,23]
食管鳞状细胞癌	↓	抑制增殖	未提及	[24]
喉癌	↑	转移	未提及	[50]
甲状腺癌	↑	未提及	预后标志物与治疗靶点	[18,27]
结直肠癌	↑	促进迁移和侵袭	治疗分子靶标和诊断性生物标志物	[33,42]
胰腺导管腺癌	↑	增强侵袭性、上皮-间充质转化(EMT)的上调在体外和体内促进了肿瘤的转移	潜在的新型药物靶标和生物标志物	[14]
急性髓性白血病	↑	c-Myb的靶基因，刺激集落形成；刺激肾癌细胞的迁移	未提及	[41]
子宫内膜癌	↑	增强迁移、侵袭、生长和黏附能力	未提及	[34]
卵巢癌	↑	抑制细胞增殖	潜在治疗靶标	[13]
肾癌	↑	NMU与NMUR1共同作用刺激肾癌细胞的迁移	未提及	[20]
神经母细胞瘤	↑	未提及	预后指标	[40]
膀胱癌	未提及	受转移抑制因子RhoGDI2调控	潜在治疗干预靶点	[17]
骨肉瘤	↑	未提及	治疗和诊断的潜在靶标	[19]

注释：“↑”指NMU表达上调或高表达，“↓”指NMU表达下调或低表达

瘤中不同研究团队的结果也有不同，同样也需要多中心的临床研究验证相关结论。同时，对于NMU在肿瘤中的功能还需明确，虽然已有的研究报道中已涉及了NMU对细胞增殖、EMT、迁移等的影响，但同样存在不同研究中功能不同甚至互相矛盾的现象，还需要更加详细和深入的研究来阐明其功能和相应的分子机制。最后，对NMU作为肿瘤诊断/预后的生物标志物及肿瘤治疗靶点的研究还非常局限，其临床应用价值有待挖掘。

尽管如此，NMU在肿瘤中的重要性已经被诸多研究者认可，将来随着研究的深入，其在各种肿瘤包括肿瘤微环境中的作用、影响NMU合成和活性的因素，以及NMU影响的相关路径会被逐渐认识，这将有助于人们更广泛地认识NMU在癌症中扮演的角色，为恶性肿瘤的预防、诊断和治疗提供理论依据。

参 考 文 献

[1] Martinez VG, O'Driscoll L. Neuromedin U: a multi-

functional neuropeptide with pleiotropic roles. *Clin Chem*, 2015, 61(3): 471-482

[2] Mori K, Miyazato M, Ida T, et al. Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J*, 2005, 24(2): 325-335

[3] Mitchell JD, Maguire JJ, Davenport AP. Emerging pharmacology and physiology of neuromedin U and the structurally related peptide neuromedin S. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(1): 87-103

[4] Augood SJ, Keast JR, Emson PC. Distribution and characterisation of neuromedin U-like immunoreactivity in rat brain and intestine and in guinea pig intestine. *Regul Pept*, 1988, 20(4): 281-292

[5] Li Q, Han L, Ruan S, et al. The prognostic value of neuromedin U in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 95

[6] Budhiraja S, Chugh A. Neuromedin U: physiology, pharmacology and therapeutic potential. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23(2): 149-157

[7] Domin J, Ghatei MA, Chohan P, et al. Neuromedin U—a study of its distribution in the rat. *Peptides*, 1987, 8(5): 779-784

[8] Szekeres PG, Muir AI, Spinage LD, et al. Neuromedin U

- is a potent agonist at the orphan G protein-coupled receptor FM3. *J Biol Chem*, 2000, 275(27): 20247-20250
- [9] Shan LX, Qiao X, Crona JH, et al. Identification of a novel neuromedin U receptor subtype expressed in the central nervous system. *J Biol Chem*, 2000, 275(50): 39482-39486
- [10] Raddatz R, Wilson AE, Artymyshyn R, et al. Identification and characterization of two neuromedin U receptors differentially expressed in peripheral tissues and the central nervous system. *J Biol Chem*, 2000, 275(42): 32452-32459
- [11] Brighton PJ, Szekeres PG, Wise A, et al. Signaling and ligand binding by recombinant neuromedin U receptors: evidence for dual coupling to $G_{q/11}$ and G_{i_1} and an irreversible ligand-receptor interaction. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(6): 1544-1556
- [12] Takahashi K, Furukawa C, Takano A, et al. The neuromedin U-growth hormone secretagogue receptor 1b/neurotensin receptor 1 oncogenic signaling pathway as a therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9408-9419
- [13] Lin TY, Huang WL, Lee WY, et al. Identifying a Neuromedin U receptor 2 splice variant and determining its roles in the regulation of signaling and tumorigenesis *in vitro*. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136836
- [14] Yoo W, Lee J, Jun E, et al. The YAP1-NMU axis is associated with pancreatic cancer progression and poor outcome: identification of a novel diagnostic biomarker and therapeutic target. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1477
- [15] Sun Y, Wang L, Jiang M, et al. Secreted phosphoprotein 1 upstream invasive network construction and analysis of lung adenocarcinoma compared with human normal adjacent tissues by integrative biocomputation. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 56(2-3): 59-71
- [16] Kaushik AC, Mehmood A, Wei DQ, et al. Systems biology integration and screening of reliable prognostic markers to create synergies in the control of lung cancer patients. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 47
- [17] Wu Y, McRoberts K, Berr SS, et al. Neuromedin U is regulated by the metastasis suppressor RhoGDI2 and is a novel promoter of tumor formation, lung metastasis and cancer cachexia. *Oncogene*, 2007, 26(5): 765-773
- [18] Zhang S, Wang Q, Han Q, et al. Identification and analysis of genes associated with papillary thyroid carcinoma by bioinformatics methods. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): 1
- [19] Chen XG, Ma L, Xu JX. Abnormal DNA methylation may contribute to the progression of osteosarcoma. *Mol Med Rep*, 2017, 17: 193
- [20] Harten SK, Esteban MA, Shukla D, et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau tumour suppressor gene induces Neuromedin U expression in renal cancer cells. *Mol Cancer*, 2011, 10(1): 89
- [21] Alevizos I, Mahadevappa M, Zhang X, et al. Oral cancer *in vivo* gene expression profiling assisted by laser capture microdissection and microarray analysis. *Oncogene*, 2001, 20(43): 6196-6204
- [22] Tokumaru Y, Yamashita K, Osada M, et al. Inverse correlation between cyclin A1 hypermethylation and p53 mutation in head and neck cancer identified by reversal of epigenetic silencing. *Cancer Res*, 2004, 64(17): 5982-5987
- [23] Dasgupta S, Tripathi PK, Qin H, et al. Identification of molecular targets for immunotherapy of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2006, 42(3): 306-316
- [24] Yamashita K, Upadhyay S, Osada M, et al. Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell*, 2002, 2(6): 485-495
- [25] Fatima A, Tariq F, Malik MFA, et al. Copy number profiling of mammaprint genes reveals association with the prognosis of breast cancer patients. *J Breast Cancer*, 2017, 20(3): 246-253
- [26] Garczyk S, Klotz N, Szczepanski S, et al. Oncogenic features of neuromedin U in breast cancer are associated with NMUR2 expression involving crosstalk with members of the WNT signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36246-36265
- [27] Shen Y, Dong S, Liu J, et al. Identification of potential biomarkers for thyroid cancer using bioinformatics strategy: a study based on GEO datasets. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-21
- [28] Liu L, He C, Zhou Q, et al. Identification of key genes and pathways of thyroid cancer by integrated bioinformatics analysis. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23647-23657
- [29] Tang J, Kong D, Cui Q, et al. Bioinformatic analysis and identification of potential prognostic microRNAs and mRNAs in thyroid cancer. *PeerJ*, 2018, 6: e4674
- [30] Kasper JM, McCue DL, Milton AJ, et al. Gamma-aminobutyric acidergic projections from the dorsal raphe to the nucleus accumbens are regulated by neuromedin U. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(11): 878-887
- [31] Ketterer K, Kong B, Frank D, et al. Neuromedin U is overexpressed in pancreatic cancer and increases invasiveness via the hepatocyte growth factor c-Met pathway. *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 72-81
- [32] Qi W, Sun L, Liu N, et al. Tetraspanin family identified as the central genes detected in gastric cancer using bioinformatics analysis. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 3599
- [33] Liang B, Li C, Zhao J. Identification of key pathways and

- genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis. *Med Oncol*, 2016, 33(10): 111
- [34] Lin TY, Wu FJ, Chang CL, et al. NMU signaling promotes endometrial cancer cell progression by modulating adhesion signaling. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10228-10242
- [35] Euer N, Kaul S, Deissler H, et al. Identification of L1CAM, Jagged2 and neuromedin U as ovarian cancer-associated antigens. *Oncol Rep*, 2005, 13: 375
- [36] Zheng L, Dou X, Ma X, et al. Identification of potential key genes and pathways in enzalutamide-resistant prostate cancer cell lines: a bioinformatics analysis with data from the Gene Expression Omnibus (GEO) Database. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-12
- [37] Harding MA, Theodorescu D. RhoGDI2: a new metastasis suppressor gene: discovery and clinical translation. *Urol Oncol*, 2007, 25(5): 401-406
- [38] Melaiu O, Melissari E, Mutti L, et al. Expression status of candidate genes in mesothelioma tissues and cell lines. *Mutat Res*, 2015, 771: 6-12
- [39] Huang R, Liao X, Li Q. Identification of key pathways and genes in TP53 mutation acute myeloid leukemia: evidence from bioinformatics analysis. *Onco Targets Ther*, 2018, Volume 11: 163-173
- [40] Lebedev TD, Vagapova ER, Popenko VI, et al. Two receptors, two isoforms, two cancers: comprehensive analysis of KIT and TrkA expression in neuroblastoma and acute myeloid leukemia. *Front Oncol*, 2019, 9: 1046
- [41] Shetzline SE, Rallapalli R, Dowd KJ, et al. Neuromedin U: a Myb-regulated autocrine growth factor for human myeloid leukemias. *Blood*, 2004, 104(6): 1833-1840
- [42] Wang X, Chen X, Zhou H, et al. The long noncoding RNA, LINC01555, promotes invasion and metastasis of colorectal cancer by activating the neuropeptide, neuromedin U. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4014-4024
- [43] Rani S, Corcoran C, Shiels L, et al. Neuromedin U: a candidate biomarker and therapeutic target to predict and overcome resistance to HER-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res*, 2014, 74(14): 3821-3833
- [44] Martinez VG, Crown J, Porter RK, et al. Neuromedin U alters bioenergetics and expands the cancer stem cell phenotype in HER2-positive breast cancer. *Int J Cancer*, 2017, 140(12): 2771-2784
- [45] Yang X, Wang CC, Lee WYW, et al. Long non-coding RNA HAND2-AS1 inhibits invasion and metastasis in endometrioid endometrial carcinoma through inactivating neuromedin U. *Cancer Lett*, 2018, 413: 23-34
- [46] Przygodzka P, Papiewska-Pajak I, Bogusz H, et al. Neuromedin U is upregulated by snail at early stages of EMT in HT29 colon cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(11): 2445-2453
- [47] Menendez JA, Joven J, Cufi S, et al. The Warburg effect version 2.0: metabolic reprogramming of cancer stem cells. *Cell Cycle*, 2013, 12(8): 1166-1179
- [48] Yu Y, Tian X. Analysis of genes associated with prognosis of lung adenocarcinoma based on GEO and TCGA databases. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(19): e20183
- [49] De Prins A, Allaoui W, Medrano M, et al. Effects of neuromedin U-8 on stress responsiveness and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity in male C57BL/6J mice. *Horm Behav*, 2020, 121: 104666
- [50] Wang YP, Chen C, Li LX, et al. Neuromedin U expression related to the occurrence of laryngeal carcinoma and the regional lymph node metastasis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 30(10): 811-814