

长链非编码RNA在非小细胞肺癌中的研究进展



王娟¹, 韩旭¹, 赵宁¹, 郭洪涛², 廖星¹, 姜森¹, 顾浩¹

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 (北京 100700)

2. 河南中医药大学第一附属医院风湿免疫科 (郑州 450000)

【摘要】非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要亚型之一, 发病率和死亡率高, 严重威胁人类健康。目前 NSCLC 的诊疗仍然面临诸多挑战, 亟需探寻有效的治疗靶点和诊断、预后的生物标志物。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 对癌症的发生发展和诊疗具有重要意义。大量研究表明 lncRNA 在 NSCLC 中的异常调控, 对肿瘤细胞的增殖、生长、发展起着重要的调节作用, 对于 NSCLC 的诊断、治疗和预后具有潜在的临床应用价值。本文对 lncRNA 在 NSCLC 的发生发展、临床诊疗及预后中的研究进展作一综述。

【关键词】非小细胞肺癌; 长链非编码 RNA; 诊断; 治疗; 预后

The research progress into long non-coding RNA in non-small cell lung cancer

Juan WANG¹, Xu HAN¹, Ning ZHAO¹, Hong-Tao GUO², Xing LIAO¹, Miao JIANG¹, Hao GU¹

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Hao GU, Email: hebegu@126.com; Miao JIANG, Email: miao_jm@vip.126.com

【Abstract】Non-small cell lung cancer (NSCLC) with high morbidity and mortality, is one of the most important subtypes of lung cancer, which poses a serious threat the human health. There are still many challenges in the diagnosis and treatment of NSCLC and there is currently a need to explore effective treatment targets and biomarkers for diagnosis and prognosis. Long noncoding RNA (lncRNA) is a non-coding RNA with a length of more than 200 nucleotides and plays a key role in the progress, diagnosis and treatment of carcinomas. Many studies have investigated the dysregulation of lncRNA in NSCLC, which could regulate the proliferation, growth and progress of tumor cells and provide a potential application for diagnosis, treatment and prognosis of NSCLC in clinical settings. Therefore, this paper aims to

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202207025

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873181); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81603401); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目 (ZZ13-YQ-078)

通信作者: 顾浩, 博士, 副研究员, Email: hebegu@126.com;

姜森, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: miao_jm@vip.126.com

demonstrate the progress of research into lncRNA related to occurrence, progress, diagnosis, treatment and prognosis of NSCLC.

【Keywords】 Non-small cell lung cancer; Long non-coding RNA; Diagnosis; Treatment; Prognosis

肺癌是世界范围内患病率最高的恶性肿瘤之一，严重威胁着人类健康。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占肺癌总数的85%，早期NSCLC症状不明显，诊断的生物标志物有限，现有诊断技术不敏感，后期治疗压力大、治愈率低、预后不良，晚期NSCLC 5年生存率仅6%左右^[1-2]。尽管随着免疫治疗和靶向治疗的兴起，NSCLC的诊断和治疗情况有所改善，但由于人群中相关靶向和免疫基因的阳性突变率有限，仍有相当一部分患者亟需针对性的诊断和治疗措施^[3]。因此，有必要深入探索潜在的NSCLC的生物标志物，为NSCLC的早期诊断、靶向治疗及预后改善提供新的方法。

长链非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）是一类长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码转录物，在各种生物过程中发挥着重要的调节作用，如细胞周期的调节及细胞增殖、存活、凋亡、迁移、侵袭和化学抗性等^[4-5]。研究表明，lncRNA主要从表观遗传调控、在转录后和转录

水平调控基因表达、作为致癌基因或抑癌基因、作为增强子RNA和竞争性内源RNA四个方面对癌症进展起调控作用^[6]。基于此，lncRNA对癌症中的细胞功能调节起到重要作用，可在临床上作为潜在的生物标志物，用于各种癌症的诊断、治疗和预后^[7-8]。目前，多项研究证实lncRNA的异常表达与NSCLC的发生和疾病进展密切相关，对lncRNA表达水平的检测和调控可为NSCLC的诊断、治疗和预后提供新的探索方向。

1 lncRNA在NSCLC发生发展中的作用

在NSCLC进展过程中，异常调控的lncRNA能从转录、转录后和翻译后水平调控基因信号网络，对NSCLC癌细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡、存活等生物过程进行调控，从而改变NSCLC的各种恶性行为和治疗反应，对lncRNA在NSCLC中的调控机制进行精准分析有利于奠定lncRNA临床应用的理论基础。表1列举了与NSCLC相关的lncRNA及其作用机制。

表1 NSCLC相关lncRNAs及其作用机制

Table 1. NSCLC-related lncRNAs and their mechanism of action

lncRNA	表达	分子机制	调控作用
<i>MALAT1</i>	上调	调节 <i>FOXP3</i> 泛素化进而影响 <i>GIN1</i> 转录；调节 <i>microRNA-124/STAT3</i> 、 <i>microRNA-206/Akt</i> 和 <i>microRNA-204/SLUG</i> ；增加SR磷酸化；抑制p53活性；增强 <i>SP1</i> 和 <i>CXCL5</i> 表达；下调 <i>MIA2</i> 和 <i>ROBO1</i> ；上调 <i>GPC6</i> 、 <i>LPHN2</i> 和 <i>ABCA1</i> ；从GAGE6中释放PSF；通过海绵吸附 <i>microRNA-101</i> 调节 <i>SOX9</i> 和 <i>MCL1</i> ；激活STAT3信号并上调 <i>MRP1</i> 和 <i>MDR1</i>	促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭；顺铂耐药性
<i>HOTAIR</i>	上调	抑制p53；调节 <i>microRNA-149-5p/DCLK1</i> 、 <i>microRNA-326/Phox2</i> 、 <i>HOXA5</i> 和 <i>microRNA-613</i> 的表达；增强14-3-3 σ 表达；与LSH相互作用以调节 <i>FOXA2/FOXA1</i> 表达比例；激活上皮间质转化；降低 <i>DNMT1</i> 和 <i>DNMT3b</i> ，导致 <i>HOXA1</i> 上调；激活TGF- α /EGFR并抑制Bax/caspase-3；增加ULK1的磷酸化并增强自噬；下调WIF-1并激活Wnt信号	促进肿瘤细胞的增殖和侵袭；顺铂、吉非替尼和克唑替尼的化疗耐药性和辐射耐药性
<i>H19</i>	上调	调节 <i>microRNA-615-3p/ATG7</i> 、 <i>microRNA-17/STAT3</i> 和 <i>microRNA-196b/LIN28B</i> ；相互作用并减弱SAHH；增加BPDE-DNA加合物的形成；调节PKM2和AKT磷酸化	促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭；化疗、吉非替尼与厄洛替尼耐药性

续表 1

lncRNA	表达	分子机制	调控作用
<i>XIST</i>	上调	调节 <i>microRNA-137/PXN</i> 、 <i>microRNA-367/141-ZEB2</i> 、 <i>microRNA-744/RING1</i> 、 <i>microRNA-335/SOD2/ROS</i> 、 <i>microRNA-16/CDK8</i> 、 <i>microRNA-212-3p/CBLL1</i> 、 <i>microRNA-142-5p/PAX6</i> ；通过与 <i>MiRNA-520</i> 海绵吸附并介导 BAX 以调节 NSCLC 细胞中的顺铂耐药性；促进TGF-β诱导的上皮间质转化	肿瘤细胞增殖、存活、迁移和侵袭，抑制细胞凋亡；辐射敏感性；顺铂敏感性
<i>SNHG20</i>	上调	调节 <i>microRNA-2467-3p/E2F3</i> 、 <i>microRNA-154/ZEB2/RUNX2</i> ；表观遗传沉默p21基因的表达；通过 <i>microRNA-197</i> 调节Wnt/β-catenin信号通路	促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭，抑制凋亡
<i>PVT1</i>	上调	调节 <i>microRNA-551b/FGFR1</i> ；调节YAP1的表达，激活NOTCH信号通路，促进进行皮间质转化；调节 <i>microRNA-361-3p/SOX9</i> ，激活Wnt/β-catenin信号通路	促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭；抑制肿瘤细胞凋亡；促进NSCLC转移
<i>ANRIL</i>	上调	抑制 P15、P21 和 KLF2 表达	促进肿瘤细胞的增殖和侵袭
<i>LINC00473</i>	上调	调节 <i>microRNA-497-5p</i> 表达，调节ERK/p38与MAPK信号通路；调节 <i>microRNA-513a-3p</i> ；与NONO相互作用以调节CRTC/CREB介导的转录	促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，抑制凋亡；辐射敏感性
<i>DLX6-AS1</i>	上调	调节 <i>microRNA-144/PRR1</i> 、 <i>microRNA-27b-3p/GSPT1</i> ；调节JAK/STAT信号	促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，抑制凋亡
<i>SOX2OT</i>	上调	调节 <i>microRNA-30d-5p/PDK1</i> ，调节mTOR信号通路；调节 <i>microRNA-627-3p</i> 、 <i>microRNANA-194-5p/RAC1</i> ；增加EZH2表达	促进肿瘤细胞增殖和侵袭；PD-L1免疫检查点；EGFR-TKIs耐药性
<i>UCA1</i>	上调	调节 <i>microRNA-193a-3p</i> 表达；通过表观遗传沉默调节 <i>microRNA-143/FOSL2</i> 、 <i>CDKN1A</i> 的表达；调节STAT3信号通路	促进肿瘤细胞增殖和集落形成；吉非替尼耐药性
<i>CAR10</i>	上调	调节 <i>microRNA-892a/GJB2</i> ；调节 <i>microRNA-203/30/SNAI</i> 轴	促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭
<i>CCAT2</i>	上调	调节Wnt/β-catenin信号通路；抑制 <i>Pokemon-p21</i> 基因表达	促进肿瘤细胞增殖和侵袭
<i>BANCR</i>	下调	通过调节 <i>E-cadherin</i> 、 <i>N-cadherin</i> 和 <i>Vimentin</i> 的表达调控上皮间质转化；抑制p38 MAPK和JNK通路	促进肿瘤细胞存活、迁移和侵袭
<i>MEG3</i>	下调	调节IDO信号通路；调节 <i>microRNA-650/SLC34A2</i> ；调节p53和Bcl-xl表达	调节肿瘤细胞免疫与自噬；抑制肿瘤细胞迁移与侵袭；顺铂敏感性
<i>GAS5</i>	下调	调节 <i>microRNA-221-3p/IRF2</i> 、 <i>microRNA-217/LHPP</i> 、 <i>microRNA21/PTEN/Akt</i> ；抑制IGF-1R表达	抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭；顺铂耐药性；辐射敏感性；EGFR-TKIs敏感性
<i>TUG1</i>	下调	抑制 <i>HOXB7</i> 表达；通过PRC2调节 <i>CELF1</i> ；调节 <i>microRNA-22/PTEN</i> 表达	抑制肿瘤细胞增殖；化疗敏感性
<i>AK126698</i>	下调	抑制NKD2 mRNA表达；促进β-catenin的蛋白质水平增加；诱导Wnt信号的激活	抑制肿瘤细胞增殖和迁移；诱导细胞凋亡；顺铂敏感性
<i>PICART1</i>	下调	抑制JAK2/STAT3信号	抑制增殖并诱导细胞凋亡
<i>PANDAR</i>	下调	<i>PANDAR</i> 低表达增加NF-YA与Bcl-2启动子的结合，从而抑制NSCLC细胞凋亡	诱导细胞凋亡、自噬

注：lncRNA：长链非编码RNA（long non-coding RNA）；NSCLC：非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer）；EGFR-TKIs：表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors）

2 lncRNA在NSCLC诊断中的作用

NSCLC的临床诊断主要包括组织活检、低剂量CT扫描、胸部X射线和液体活检。组织活检通常具有高度侵入性，不适于早期诊断。低剂量CT扫描和胸部X射线是早期诊断的主要影像学检查方法，但其误诊率高，存在过度诊断和累计辐射暴露的风险^[9]。液体活检具有无创和患者耐受性好的优点，利用血液的生物标志物进行检测可以作为影像学检查的辅助方法，用于NSCLC的早期筛查，常用的生物标志物包括癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）、鳞状癌细胞抗原（squamous cancer cell antigen, SCCA）和细胞角蛋白19片段（cytokeratin 19-fragments, CYFRA21-1）^[10]。然而，组织分析本质上是客观的，缺乏高度特异性，如CEA不仅在NSCLC中升高，在一些良性肿瘤或非致瘤性疾病中也可以升高^[11]。而lncRNA通常具有高度稳定的二级结构，稳定性与mRNA相似，组织特异性高于mRNA，对核糖核酸酶具有抗性，在外周血中稳定，在血液、尿液、唾液等各种体液中也能检测到，使得lncRNA适合定量检测^[12-15]。目前，已有多项研究论证了lncRNA在NSCLC中的诊断价值，将lncRNA的表达量检测与现有的CEA、SCCA、CYFRA21-1联合作为NSCLC的诊断标志物，能够提高诊断的特异度和灵敏度，为NSCLC患者的病理特征和癌症分期提供更加准确的结果。

2.1 lncRNA-GAS5

GAS5（long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5）在NSCLC癌组织和血浆中表达水平均会下调，与临床病理分期有关，有可能作为NSCLC的诊断标志物。Li等研究探索了*GAS5*在NSCLC循环外泌体中的诊断价值，结果显示，NSCLC患者的外泌体*GAS5*下调（ $P < 0.001$ ），受试者工作曲线下面积（AUC）达到0.857，敏感性85.94%、特异性70.00%，诊断价值优于CEA（AUC=0.758），且对于NSCLC一期患者来说，*GAS5*（AUC=0.822）的诊断价值亦高于CEA（AUC=0.718）；而将*GAS5*与CEA联合起来，诊断效率更高，AUC达到0.929[95%CI（0.881, 0.978）]， $P < 0.0001$ ，敏感性89.06%、特异性90.00%^[16]。另一项研究探索了*GAS5*与lncRNA-Sox2ot组合作为标志物在NSCLC血液样本中的诊

断价值，证明了*GAS5*下调与Sox2ot上调组合的诊断效率更高^[17]。

2.2 lncRNA-AGAP2-ASI

AGAP2-ASI（ArfGap with GTPase domain, ankyrin repeat and ph domain 2-antisense RNA 1）是一种长度为1567nt的反义lncRNA，位于染色体12q14.1的细胞遗传带上，在NSCLC中上调，并对其有潜在的诊断价值^[18]。Fan等通过检测NSCLC患者的癌组织和癌旁组织中*AGAP2-ASI*的表达水平，发现*AGAP2-ASI*的表达水平与患者临床病理分期相关（ $P < 0.05$ ），AUC为0.846，具有良好的诊断价值^[19]。一项病例对照研究结果显示，外泌体*AGAP2-ASI*的表达水平与临床病理分期呈正相关，在NSCLC中诊断效率高于CYFRA21-1；而*AGAP2-ASI*、CYFRA21-1和*lncRNA-TBILA*三者组合诊断价值更高（AUC=0.853），敏感性达到91.4%，准确率达到80.7%，优于三者单独的诊断价值^[20]。

2.3 lncRNA-AFAP1-ASI

AFAP1-ASI（actin filament-associated protein 1 antisense RNA 1）为*AFAP1*编码基因的反义产物，是长度为6810个核苷酸的lncRNA，位于人类基因组的4p16.1染色体上。*AFAP1-ASI*在多种癌症中上调，体外实验表明，其敲低显著抑制了肺癌细胞的侵袭和迁移能力，还增加了*AFAP1*的表达，*AFAP1-ASI*可能通过调节肌动蛋白丝的完整性促进癌细胞转移，有可能作为NSCLC诊断标志物提高NSCLC的诊断准确率和敏感性^[21-22]。研究发现NSCLC患者血液中*ASAPI-ASI*高表达，AUC达到0.759[95%CI（0.692, 0.826）]，诊断效果低于CYFRA21-1（AUC=0.777），但是两者合用作作为诊断标志物时，诊断效果更优，AUC为0.860，敏感性79.3%、准确率91.0%^[23]。

3 lncRNA在NSCLC治疗中的作用

目前NSCLC最常用的治疗方法包括手术切除、化疗、胸部放疗、免疫治疗和靶向治疗。手术切除尤其适用于早期NSCLC患者。化疗和放疗常伴有严重的不良反应，包括胃肠道反应、神经毒性和免疫功能下降等。免疫治疗和靶向治疗主要针对患病过程中出现*PD-1*、*PD-L1*、*EGFR*、*NOS1*、*ALK*等相关基因突变阳性的患者，但是人群中阳性基因突变率有限，*PD-(L)1*突变率约为

30%、EGFR 约为 17%、ALK 约为 3%，临床上还需探寻更多的靶向治疗基因，扩大 NSCLC 的治疗范围，从而为患者提供更多的选择^[3]。lncRNA 在 NSCLC 中与基因表达的多种分子途径的发展和调节起着重要作用，有望作为 NSCLC 潜在的治疗靶点。目前癌症治疗中靶向 lncRNA 主要包括四种方法：①反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides, ASOs）可与目标 RNA 形成 DNA-RNA 结构，触发核糖核酸酶 H（ribonuclease H, RNase-H）介导的 RNA 降解过程，已被临床测试用于靶向癌症中的 mRNA；② CRISPR/Cas9 基因组编辑技术是一种对目标基因进行特异性 DNA 修饰的技术，可以沉默 lncRNA 表达位点的转录，研究发现，向导 RNA 可以靶向人类基因组中超过 16 000 个 lncRNA 启动子；③病毒性载体是一种 RNA 干扰（RNA interference, RNAi）转染方法，主要包括腺病毒、慢病毒和逆转录病毒的重组载体，病毒性载体可用于将外源合成的 lncRNA 质粒转染癌细胞，上调相应的 lncRNA；④纳米药物体积小，可生物降解，能够与多种小分子药物共价结合，并能到达亚核靶点^[24-29]。癌症治疗主要包括脂质基纳米颗粒、基于聚合物的纳米颗粒和胶束、树状大分子、碳基纳米颗粒和金属磁性纳米颗粒五种类型的纳米药物，由于大部分 lncRNA 位于细胞核内，通过纳米药物能够准确有效地靶向亚核 lncRNA，从而获得预期的治疗效果^[30-35]。

3.1 lncRNA-MALAT1

MALAT1 在 NSCLC 转移和细胞迁移的过程中起着重要作用，可通过调节致癌转录因子 B-MYB 的表达控制细胞周期进程，靶向 MALAT1 能抑制 NSCLC 药物治疗的耐药性，且能作为 ceRNA 与 microRNA-146a 和 microRNA-216b 结合，上调 BRCA1 基因的表达，保护 NSCLC 癌细胞中的同源重组（homologous recombination, HR）途径，以此参与 DNA 修复过程^[36-37]。同时，上调的 MALAT1 能够保护 NSCLC 癌细胞免受顺铂的细胞毒性作用，因此，靶向 NSCLC 癌细胞中的 MALAT1 能够通过同源重组通路诱导 DNA 损伤并保护 NSCLC 癌细胞对顺铂的治疗敏感性^[36]。研究已证实，将 MALAT-ASO 注射到裸鼠皮下肿瘤能有效抑制体内 MALAT1 并阻断 NSCLC 的转移^[38]。

3.2 lncRNA-NEAT1

NEAT1（nuclear-enriched abundant transcript 1）

在 NSCLC 中作为致癌因子，可能通过抑制细胞自噬、调节癌症干细胞来影响 NSCLC 的疾病发展与治疗进程^[39]。研究表明，NEAT1 可能通过调节 Wnt/ β 信号通路、Akt/mTOR 信号通路和上皮间质转化（epithelial-to-mesenchymal transition, EMT）过程来调节 NSCLC 癌细胞干性，增强患者对化疗和靶向治疗的敏感性，延缓患者的耐药性^[39-42]。因此，若将传统化疗或靶向治疗与 NEAT1 抑制上调相结合，有可能增加患者对传统化疗的敏感性，甚至克服耐药性，对于 NSCLC 的治疗具有潜在价值。

3.3 lncRNA-HOTAIR

HOTAIR 在 NSCLC 中的异常调控能从多种途径调节癌症的发生发展，下调 HOTAIR 在临床前期模型中表现出了良好的抗肿瘤功效。研究发现 HOTAIR 能够通过激活转化 TGF- α /EGFR 信号转导，抑制 Bax/caspase-3 通路来诱导吉非替尼耐药；增强 ULK1 的磷酸化、刺激自噬来增加 NSCLC 患者的克唑替尼耐药性^[43-44]。此外，HOTAIR 还能够通过下调 WIF-1 以激活 Wnt 信号通路来增加 NSCLC 的辐射抗性^[45]。由此可见，通过靶向 HOTAIR 来调节相应的生物过程和细胞因子、调节肿瘤进展、增加传统治疗方式的敏感性，对 NSCLC 具有很大的潜在治疗价值。

3.4 lncRNA-GAS5

GAS5 在 NSCLC 中下调，可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化进展，研究发现 GAS5 能够通过多种途径增强 NSCLC 治疗敏感性，从而改善患者的治疗效果^[46-47]。GAS5 通过与 microRNA-217 海绵吸附，抑制 LHPP 表达，从而抑制 NSCLC 的顺铂耐药性^[47]。实验证明 GAS5 的过度表达显著抑制了电离辐射诱导的 p53 细胞凋亡，且 GAS5 能够通过调节 microRNA-21 增加 PTEN 表达并抑制 Akt 磷酸化，电离辐射能够增强 GAS5 对 miR-21/PTEN/Akt 轴之间的相互作用，证明 GAS5 对 NSCLC 放射治疗有增敏作用^[48]。除此之外，还有研究发现 GAS5 表达能够调节 IGF-1R 蛋白和 EGFR 信号通路，增强 NSCLC 肿瘤细胞对 EGFR-TKIs 的敏感性^[49]。

4 lncRNA在NSCLC预后中的作用

NSCLC 患者 5 年生存率极低，临床病例常并发淋巴结转移与肿瘤远处转移，预后较差^[50]。目

前常用临床病理分期系统预测 NSCLC 预后情况,但其准确性有限。有研究使用相关统计学方法分析了 lncRNA 是否可以作为独立预测 NSCLC 患者预后的生物标志物^[51-52],也有研究探索了 NSCLC 中异常调控的 lncRNA 的预后价值以及对总生存期的预测作用。根据多种 lncRNA 在不同时期、不同病理类型 NSCLC 患者中的表达情况,对 NSCLC 患者的预后进行更加精准判断,有利于及时准确地判断患者的病情以及生存期,临床决策中选择对患者最有利的治疗手段。

4.1 lncRNA-MALAT1

有研究报道了 *MALAT1* 在 NSCLC 中的预后价值,发现 *MALAT1* 上调的患者往往预后不良,生存期更短。Liu 等发现上调的 *MALAT1* 可作为癌症患者总生存期的独立预后因素 [HR=2.20, 95%CI (1.53, 3.16), $P < 0.001$], 且与 NSCLC 患者的临床特征密切相关,包括性别、肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤分化程度以及临床病理分期,提示 *MALAT1* 可作为 NSCLC 患者的预后生物标志物^[53]。

4.2 lncRNA-PVT1

PVT1 (plasmacytoma variant translocation 1) 在 NSCLC 的癌组织和细胞系中表达水平显著升高,通过靶向 *miR-361-3p* 和上调 *SOX9* 的表达,增强了 NSCLC 癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[54]。Xiao 等研究发现,上调的 *PVT1* 可作为癌症患者总生存期的独立预测因子^[55]。另有研究通过检测 *PVT1* 在 NSCLC 癌组织中的表达量,发现高表达 *PVT1* 的 NSCLC 患者总生存期更短、预后较差^[56-57]。

4.3 lncRNA-H19

H19 在 NSCLC 中上调,可促进癌细胞的增殖和迁移,通过作为 *miR-140-5p* 的 ceRNA 调节 *FGF9* 的表达,进而促进 NSCLC 病情进展^[58]。多项研究表明上调的 *H19* 往往提示 NSCLC 预后不良,患者总生存期更短,而表达水平较低的患者生存期更长,表明上调的 *H19* 是 NSCLC 潜在的预后生物标志物^[58-59]。

5 结语

lncRNA 参与多种细胞过程和多种信号通路的调节,在 NSCLC 的发生发展、诊断、治疗和预后方面具有重要的潜在临床价值。近年来,

随着科学技术的发展和医疗水平的提高,NSCLC 的临床诊断、治疗和预后手段不断推陈出新,力图用更小的成本实现最大的医疗价值,为患者减轻疾病负担。lncRNA 作为一种新兴的基因调控因子具有较大的临床应用潜力,*MALAT1*、*HOTAIR*、*BANCR*、*PVT1*、*GAS5*、*TUG1* 等 lncRNA 已经有较多的临床前研究证明其应用价值,将 lncRNA 与 CEA、CYFRA21-1 等临床已经应用的诊断标志物结合对 NSCLC 往往具有更高的诊断价值,若能应用于 NSCLC 的早期筛查,有可能提高 NSCLC 早期诊断率,进而提高 NSCLC 的治愈率。靶向 lncRNA 有利于提高 NSCLC 患者对化疗药和靶向治疗药物的敏感性,若将靶向特异 lncRNA 与 NSCLC 常规药物治疗相结合,可延长患者的用药灵敏期,提高抗癌疗效。lncRNA 的异常调控对于 NSCLC 的总生存期具有良好的预后价值,连续测量预后相关 lncRNA 的表达量,可衡量个体对治疗措施的反应和敏感性。

然而,lncRNA 的研究尚处于起步阶段,距离其在 NSCLC 的临床应用仍有诸多问题亟需解决。第一,需要建立每个 lncRNA 的因果关系,以确定它们的组织特异性,并将它们和不同的肿瘤阶段联系起来,寻找能够用于 NSCLC 早期诊断的生物标志物。第二,lncRNA 在不同物种中的生物特性相差很大,动物模型得到的功能和结构信息,以及治疗策略可能不能直接应用于人体,需要更深入的临床研究。第三,ASO 等新型疗法已经显示出基因编辑治疗 NSCLC 的可行性,但在进一步应用之前,还应仔细评估 lncRNA 的时空特异性所导致的不稳定因素。最后,目前 lncRNA 在 NSCLC 中的预后研究仅限于临床前研究,缺乏大样本量的临床试验。因此,今后还需更加严谨科学的临床试验,以进一步证实 lncRNA 在 NSCLC 临床诊疗过程中的应用价值,将基础研究成果转化为临床应用,为患者提供更加有利的临床治疗手段。

参考文献

- 1 Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(4): 1-24. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- 2 Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice

- guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504–535. DOI: [10.6004/jnccn.2017.0050](https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050).
- 3 Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non–small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446–454. DOI: [10.1038/nature25183](https://doi.org/10.1038/nature25183).
- 4 Ricciuti B, Mencaroni C, Paglialunga L, et al. Long noncoding RNAs: new insights into non–small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(2): 18. DOI: [10.1007/s12032-016-0731-2](https://doi.org/10.1007/s12032-016-0731-2).
- 5 Wu Y, Zhang L, Zhang L, et al. Long non–coding RNA HOTAIR promotes tumor cell invasion and metastasis by recruiting EZH2 and repressing E–cadherin in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2586–2594. DOI: [10.3892/ijo.2015.2976](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2976).
- 6 Bach DH, Lee SK. Long noncoding RNAs in cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 152–166. DOI: [10.1016/j.canlet.2018.01.053](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.053).
- 7 Du Z, Fei T, Verhaak RG, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(7): 908–913. DOI: [10.1038/nsmb.2591](https://doi.org/10.1038/nsmb.2591).
- 8 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non–coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 38. DOI: [10.1186/1476-4598-10-38](https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-38).
- 9 Wozniak MB, Scelo G, Muller DC, et al. Circulating MicroRNAs as non–invasive biomarkers for early detection of non–small–cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125026. DOI: [10.1371/journal.pone.0125026](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125026).
- 10 Liang W, Zhao Y, Huang W, et al. Non–invasive diagnosis of early–stage lung cancer using high–throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA)[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 2056–2070. DOI: [10.7150/thno.28119](https://doi.org/10.7150/thno.28119).
- 11 Naemura M, Murasaki C, Inoue Y, et al. Long noncoding RNA ANRIL regulates proliferation of non–small cell lung cancer and cervical cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5377–5382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408699/>.
- 12 Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2016, 245: S40–S45. DOI: [10.1080/00365513.2016.1208446](https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1208446).
- 13 Jiang N, Meng X, Mi H, et al. Circulating lncRNA XLOC_009167 serves as a diagnostic biomarker to predict lung cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 486: 26–33. DOI: [10.1016/j.cca.2018.07.026](https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.026).
- 14 Kishikawa T, Otsuka M, Ohno M, et al. Circulating RNAs as new biomarkers for detecting pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(28): 8527–8540. DOI: [10.3748/wjg.v21.i28.8527](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i28.8527).
- 15 Qi P, Du X. The long non–coding RNAs, a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(2): 155–165. DOI: [10.1038/modpathol.2012.160](https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.160).
- 16 Li C, Lv Y, Shao C, et al. Tumor–derived exosomal lncRNA GAS5 as a biomarker for early–stage non–small–cell lung cancer diagnosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20721–20727. DOI: [10.1002/jcp.28678](https://doi.org/10.1002/jcp.28678).
- 17 Kamel LM, Atef DM, Mackawy AMH, et al. Circulating long non–coding RNA GAS5 and SOX2OT as potential biomarkers for diagnosis and prognosis of non–small cell lung cancer[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(4): 634–642. DOI: [10.1002/bab.1764](https://doi.org/10.1002/bab.1764).
- 18 Li W, Sun M, Zang C, et al. Upregulated long non–coding RNA AGAP2–AS1 represses LATS2 and KLF2 expression through interacting with EZH2 and LSD1 in non–small–cell lung cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5): e2225. DOI: [10.1038/cddis.2016.126](https://doi.org/10.1038/cddis.2016.126).
- 19 Fan KJ, Liu Y, Yang B, et al. Prognostic and diagnostic significance of long non–coding RNA AGAP2–AS1 levels in patients with non–small cell lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2392–2396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617550/>.
- 20 Tao Y, Tang Y, Yang Z, et al. Exploration of serum exosomal lncRNA TBILA and AGAP2–AS1 as promising biomarkers for diagnosis of non–small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3): 471–482. DOI: [10.7150/ijbs.39123](https://doi.org/10.7150/ijbs.39123).
- 21 Ji D, Zhong X, Jiang X, et al. The role of long non–coding RNA AFAP1–AS1 in human malignant tumors[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(10): 1524–1531. DOI: [10.1016/j.prp.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.08.014).
- 22 Zhang F, Li J, Xiao H, et al. AFAP1–AS1: a novel oncogenic long non–coding RNA in human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1): e12397. DOI: [10.1111/cpr.12397](https://doi.org/10.1111/cpr.12397).
- 23 Li W, Li N, Kang X, et al. Circulating long non–coding RNA AFAP1–AS1 is a potential diagnostic biomarker for non–small cell lung cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475:

- 152–156. DOI: [10.1016/j.cca.2017.10.027](https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.027).
- 24 Jiang MC, Ni JJ, Cui WY, et al. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(7): 1354–1366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31392074/>.
- 25 Bennett CF, Baker BF, Pham N, et al. Pharmacology of antisense drugs[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 81–105. DOI: [10.1146/annurev-pharmtox-010716-104846](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104846).
- 26 Gilbert LA, Horlbeck MA, Adamson B, et al. Genome-scale CRISPR-mediated control of gene repression and activation[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 647–661. DOI: [10.1016/j.cell.2014.09.029](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.029).
- 27 Koch L. Functional genomics: screening for lncRNA function[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(2): 70. DOI: [10.1038/nrg.2016.168](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.168).
- 28 Liu SJ, Horlbeck MA, Cho SW, et al. CRISPRi-based genome-scale identification of functional long noncoding RNA loci in human cells[J]. *Science*, 355(6320): aah7111. DOI: [10.1126/science.aah7111](https://doi.org/10.1126/science.aah7111).
- 29 Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77070. DOI: [10.1371/journal.pone.0077070](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077070).
- 30 Fabbro C, Ali-Boucetta H, Da Ros T, et al. Targeting carbon nanotubes against cancer[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2012, 48(33): 3911–3926. DOI: [10.1039/c2cc17995d](https://doi.org/10.1039/c2cc17995d).
- 31 Libutti SK, Paciotti GF, Byrnes AA, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24): 6139–6149. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-10-0978](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-10-0978).
- 32 Mattheolabakis G, Rigas B, Constantinides PP. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 7(10): 1577–1590. DOI: [10.2217/nmm.12.128](https://doi.org/10.2217/nmm.12.128).
- 33 Webster DM, Sundaram P, Byrne ME. Injectable nanomaterials for drug delivery: carriers, targeting moieties, and therapeutics[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 84(1): 1–20. DOI: [10.1016/j.ejpb.2012.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.12.009).
- 34 Yang T, Choi MK, Cui FD, et al. Antitumor effect of paclitaxel-loaded PEGylated immunoliposomes against human breast cancer cells[J]. *Pharm Res*, 24(12): 2402–2411. DOI: [10.1007/s11095-007-9425-y](https://doi.org/10.1007/s11095-007-9425-y).
- 35 Qiu L, Chen T, Öçsoy I, et al. A cell-targeted, size-photocontrollable, nuclear-uptake nanodrug delivery system for drug-resistant cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2015, 15(1): 457–463. DOI: [10.1021/nl503777s](https://doi.org/10.1021/nl503777s).
- 36 Huang J, Lin C, Dong H, et al. Targeting MALAT1 induces DNA damage and sensitize non-small cell lung cancer cells to cisplatin by repressing BRCA1[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(5): 663–672. DOI: [10.1007/s00280-020-04152-7](https://doi.org/10.1007/s00280-020-04152-7).
- 37 Yang T, Li H, Chen T, et al. LncRNA MALAT1 depressed chemo-sensitivity of NSCLC cells through directly functioning on miR-197-3p/p120 catenin axis[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(3): 270–283. DOI: [10.14348/molcells.2019.2364](https://doi.org/10.14348/molcells.2019.2364).
- 38 Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 73(3): 1180–1189. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-12-2850](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-12-2850).
- 39 Jiang P, Xu H, Xu C, et al. NEAT1 contributes to the CSC-like traits of A549/CDDP cells via activating Wnt signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 296: 154–161. DOI: [10.1016/j.cbi.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.10.001).
- 40 Gu G, Hu C, Hui K, et al. NEAT1 knockdown enhances the sensitivity of human non-small-cell lung cancer cells to anlotinib[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 13941–13953. DOI: [10.18632/aging.203004](https://doi.org/10.18632/aging.203004).
- 41 Jiang P, Chen A, Wu X, et al. NEAT1 acts as an inducer of cancer stem cell-like phenotypes in NSCLC by inhibiting EGCG-upregulated CTR1[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4852–4863. DOI: [10.1002/jcp.26288](https://doi.org/10.1002/jcp.26288).
- 42 Li B, Gu W, Zhu X. NEAT1 mediates paclitaxel-resistance of non-small cell of lung cancer through activation of Akt/mTOR signalling pathway[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(10): 1061–1067. DOI: [10.1080/1061186x.2019.1585437](https://doi.org/10.1080/1061186x.2019.1585437).
- 43 Liu Y, Jiang H, Zhou H, et al. Lentivirus-mediated silencing of HOTAIR lncRNA restores gefitinib sensitivity by activating Bax/Caspase-3 and suppressing TGF- α /EGFR signaling in lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 2829–2838. DOI: [10.3892/ol.2017.7656](https://doi.org/10.3892/ol.2017.7656).

- 44 Yang Y, Jiang C, Yang Y, et al. Silencing of lncRNA-HOTAIR decreases drug resistance of non-small cell lung cancer cells by inactivating autophagy via suppressing the phosphorylation of ULK1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1003-1010. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.02.141](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.141).
- 45 Chen J, Shen Z, Zheng Y, et al. Radiotherapy induced Lewis lung cancer cell apoptosis via inactivating β -catenin mediated by upregulated HOTAIR[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7878-7886. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339352/>.
- 46 Ma J, Miao H, Zhang H, et al. LncRNA GAS5 modulates the progression of non-small cell lung cancer through repressing miR-221-3p and up-regulating IRF2[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 46. DOI: [10.1186/s13000-021-01108-0](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01108-0).
- 47 Yang X, Meng L, Zhong Y, et al. The long intergenic noncoding RNA GAS5 reduces cisplatin-resistance in non-small cell lung cancer through the miR-217/LHPP axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(2): 2864-2884. DOI: [10.18632/aging.202352](https://doi.org/10.18632/aging.202352).
- 48 Chen L, Ren P, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA GAS5 increases the radiosensitivity of A549 cells through interaction with the miR-21/PTEN/Akt axis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(3): 897-907. DOI: [10.3892/or.2020.7467](https://doi.org/10.3892/or.2020.7467).
- 49 Dong S, Qu X, Li W, et al. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 43. DOI: [10.1186/s13045-015-0140-6](https://doi.org/10.1186/s13045-015-0140-6).
- 50 Liu X, Huang G, Zhang J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of long noncoding RNA MALAT-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240321. DOI: [10.1371/journal.pone.0240321](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240321).
- 51 Bergman P, Brodin D, Lewensohn R, et al. Validation of the 7th TNM classification for non-small cell lung cancer: a retrospective analysis on prognostic implications for operated node-negative cases[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(6): 1189-1194. DOI: [10.3109/0284186x.2012.742960](https://doi.org/10.3109/0284186x.2012.742960).
- 52 Fu Y, Li C, Luo Y, et al. Silencing of long non-coding RNA MIAT sensitizes lung cancer cells to gefitinib by epigenetically regulating miR-34a[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 82. DOI: [10.3389/fphar.2018.00082](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00082).
- 53 Liu HY, Lu SR, Guo ZH, et al. lncRNA SLC16A1-AS1 as a novel prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *J Investig Med*, 2020, 68(1): 52-59. DOI: [10.1136/jim-2019-001080](https://doi.org/10.1136/jim-2019-001080).
- 54 Qi G, Li L. Long non-coding RNA PVT1 contributes to cell growth and metastasis in non-small-cell lung cancer by regulating miR-361-3p/SOX9 axis and activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110100. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110100](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110100).
- 55 Xiao M, Feng Y, Liu C, et al. Prognostic values of long noncoding RNA PVT1 in various carcinomas: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12519. DOI: [10.1111/cpr.12519](https://doi.org/10.1111/cpr.12519).
- 56 Cui D, Yu CH, Liu M, et al. Long non-coding RNA PVT1 as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 4127-4134. DOI: [10.1007/s13277-015-4261-x](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4261-x).
- 57 Wan L, Sun M, Liu GJ, et al. Long noncoding RNA PVT1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through epigenetically regulating LATS2 expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 1082-1094. DOI: [10.1158/1535-7163.Mct-15-0707](https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-15-0707).
- 58 Li X, Lv F, Li F, et al. Long noncoding RNA H19 facilitates small cell lung cancer tumorigenesis through miR-140-5p/FGF9 Axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3525-3534. DOI: [10.2147/ott.S245710](https://doi.org/10.2147/ott.S245710).
- 59 Zhang E, Li W, Yin D, et al. c-Myc-regulated long non-coding RNA H19 indicates a poor prognosis and affects cell proliferation in non-small-cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 4007-4015. DOI: [10.1007/s13277-015-4185-5](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4185-5).

收稿日期: 2022年07月11日 修回日期: 2022年08月25日
 本文编辑: 李阳 曹越

引用本文: 王娟, 韩旭, 赵宁, 等. 长链非编码RNA在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 医学新知, 2023, 33(3): 228-236. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202207025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202207025)
 Wang J, Han X, Zhao N, et al. The research progress into long non-coding RNA in non-small cell lung cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(3): 228-236. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202207025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202207025)