

长链非编码RNA LINC00641在恶性肿瘤发生发展中的作用机制研究进展



郭梦梦^{1,2}, 明道靖^{1,2}, 任一鸣^{2,3}, 钱信行^{1,2}, 杨室淞^{1,2}, 王聪聪^{2,3}, 陆沛文^{1,2}, 张晋辉^{2,3},
袁 帅², 习 舒^{2,4}, 曾宪涛^{1,2,3,4}

1. 河南大学淮河医院泌尿外科 (河南开封 475000)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 河南大学淮河医院普外科 (河南开封 475000)
4. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】长链非编码 RNAs (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类非蛋白质编码 RNA, 长度超过 200 个核苷酸, 在转录和转录后水平参与基因表达调控。近年来, 越来越多的证据表明 lncRNA 通过多种分子信号通路调节肿瘤增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学过程。LINC00641 是 lncRNA 的一种, 位于染色体 14q11.2, 在肿瘤组织中的表达存在差异, 且与肿瘤的预后密切相关。LINC00641 的表达变化可导致肿瘤细胞生物学行为的改变。因此, LINC00641 在临床上有望成为新型生物标志物和潜在治疗靶点。本文综述了 LINC00641 在多种人类恶性肿瘤中的生物学功能、分子机制及其临床意义。

【关键词】长链非编码 RNA; LINC00641; 恶性肿瘤

Research progress on the mechanism of long non-coding RNA LINC00641 in the development of malignant tumors

GUO Mengmeng^{1,2}, MING Daojing^{1,2}, REN Yiming^{2,3}, QIAN Xinhang^{1,2}, YANG Shisong^{1,2},
WANG Congcong^{2,3}, LU Peiwen^{1,2}, ZHANG Jinhui^{2,3}, YUAN Shuai², XI Shu^{2,4}, ZENG Xiantao^{1,2,3,4}

1. Department of Urology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Department of General Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China

4. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: XI Shu, Email: xishusue@163.com; ZENG Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

【Abstract】Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of functional RNA that is not translated into proteins, with more than 200 nucleotides in length. LncRNAs are involved in the regulation of gene expression at the transcriptional, and post-transcriptional levels. In

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202311035

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82002447)

通信作者: 习舒, 博士, Email: xishusue@163.com

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@163.com

recent years, more and more evidence has shown that lncRNAs regulate the biological processes of tumor proliferation, apoptosis, invasion and metastasis by various signaling pathways. LINC00641, located on human chromosome 14q11.2, is differentially expressed in a variety of tumors tissues and is associated with prognosis of tumor. Changes in the expression of LINC00641 can lead to alterations in various biological behaviors of tumor cells. Therefore, LINC00641 could be a new biomarker and potential target in clinical practice. We reviewed the biological function, molecular mechanism and clinical significance of LINC00641 in various human malignant tumors.

【Keywords】 Long non-coding RNAs; LINC00641; Malignant tumor

恶性肿瘤已成为人类健康的首要杀手^[1]。基因突变或表达异常导致细胞获得维持增殖信号传导、逃避生长抑制因子、抵抗细胞死亡、实现复制永生、诱导血管生成以及激活侵袭和转移的能力,进而导致肿瘤发生和进展^[2]。了解肿瘤发生发展的机制,探索高特异性和高敏感性的分子靶标,对于癌症的诊断和治疗具有重要作用。

1 LINC00641概述

非蛋白质编码基因约占总基因组序列的98%^[3]。非编码RNA是指不具有编码蛋白质功能的RNA分子,通过作用于DNA、RNA和蛋白质发挥功能^[4-5]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一种长度大于200个核苷酸,不参与蛋白质翻译,而具有特定功能的RNA分子^[6]。lncRNA可根据其在亚细胞中的定位而执行不同的功能,当其位于细胞核中时,它调节染色体结构,参与染色质重塑,并可调控转录;当其在细胞质中时,它调节mRNA的稳定性,参与转录后修饰,调节翻译,并影响翻译后修饰^[7]。LINC00641是lncRNA中的一种,位于染色体14q11.2。Li等人最早在膀胱癌中报道了LINC00641的作用和机制^[8]。随后,也有综述针对LINC00641在肿瘤中的作用进行总结,但近年来陆续有新的研究发现LINC00641在多种肿瘤中异常表达,调控肿瘤的进展^[9]。

2 LINC00641在不同恶性肿瘤中的作用

2.1 LINC00641与呼吸系统恶性肿瘤

呼吸系统恶性肿瘤在全球范围内的发病率和致死率逐年上升,已严重危害人类身体健康,其中肺癌仍然是全球与恶性肿瘤死亡相关的重要原因^[10]。LINC00641在呼吸系统肿瘤中已有研究,

目前主要在肺癌和鼻咽癌中有所报道。

肺癌根据病理学分类可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC是最普遍的肺癌类型。研究发现GAS5和MALAT-1等作为生物标志物比传统的肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)在检测早期NSCLC方面更具优势^[11]。因此,lncRNA有望成为新的用于肺癌诊断的生物标志物。Dong等^[12]分析了癌症基因组图谱(TCGA)数据库中509个肺腺癌(LUAD)、473个肺鳞状细胞癌组织和49个邻近非癌性肺组织中mRNA、lncRNA和microRNA的表达谱,研究发现了差异最显著的lncRNA(包括DElncRNA、LINC00641和AC004947.2),并在此基础上构建了失调的lncRNA-miRNA-ceRNA网络,预测结果显示靶基因PIGA、AHCYL1和ATP1B2可以被LINC00641与miR-1285-3p竞争性调控,同时发现LINC00641可以通过与miR-6860相互作用来调控网络中MAP3K3、SHRK004M和FGD3的表达,进而影响肺癌的发生发展。Li等^[13]在NSCLC细胞中发现了LINC00641的表达下调,功能实验显示LINC00641抑制了NSCLC的细胞增殖并诱导细胞凋亡,表明LINC00641在NSCLC中发挥了肿瘤抑制作用;机制研究确定LINC00641通过竞争结合miR-424-5p从而上调PLSCR4的表达,在NSCLC中起到竞争性内源性RNA(ceRNA)的作用;进一步研究表明,过表达miR-424-5p和干扰PLSCR4可以逆转LINC00641介导的细胞过程。因此,LINC00641可以通过ceRNA网络在NSCLC中发挥抑癌作用。Xi^[14]等报道了LINC00641在肺癌组织中下调,且其下调与肺腺癌的不良预后有关,并验证了LINC00641可通过HuR蛋白调节

N-钙粘蛋白水平,最终影响上皮细胞间质转化(EMT)。LINC00641低水平表达促进肿瘤进展的同时,也增加了肿瘤细胞对铁死亡诱导剂的敏感性,提示铁死亡有望成为LINC00641低表达肿瘤的治疗新策略。

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是由鼻咽黏膜的上皮细胞恶化而来,是一类具有种族和地理分布特征的恶性肿瘤。EB病毒感染、遗传、饮食和环境已被证实是NPC的相关危险因素^[10]。在NPC中多种lncRNA表达发生改变,且lncRNA在鼻咽癌的恶性进展中起重要作用^[15]。Ren等^[16]发现miR-378a-3p可靶向FOXD1,并负调控鼻咽癌细胞中FOXD1的表达从而抑制NPC细胞的增殖、侵袭和迁移;LINC00641被鉴定为miR-378a-3p的ceRNA,正向调节NPC细胞中FOXD1的表达。综上,LINC00641通过LINC00641/miR-378a-3p/FOXD1轴,促进鼻咽癌细胞的恶性进展。

2.2 LINC00641与消化系统恶性肿瘤

我国消化道恶性疾病的发病例数和死亡例数逐年上升^[17]。虽然临床上已有多种胃肠道肿瘤早期筛查标志物,包括甲胎蛋白(AFP)、CEA、碳水化合物抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原CA72-4等^[18],然而这些生物标志物的敏感性和特异性不高,造成肿瘤检出率低,病人预后差。LINC00641在胃癌和结直肠癌中已有部分研究,为未来胃肠道肿瘤的标志物研究提供了一定研究基础。

全球范围内,胃癌发病率在消化系统常见的恶性肿瘤中居于第四位,也是癌症相关死亡的第三大原因^[19]。lncRNA容易从体液(例如血液和胃液)中通过非侵入性方法获得,且具有高特异性和高敏感性,因此它们是未来早期筛查、诊断和预后的潜在生物标志物^[20]。近年来,有研究证实,多种lncRNA在胃癌中表达异常且影响肿瘤的恶性进展和治疗的敏感性^[21]。Hang等^[22]发现,LINC00641在胃癌组织中比正常组织高表达,并与患者的预后相关;细胞功能实验表明,干扰LINC00641表达抑制了胃癌细胞的活力并促进了细胞凋亡,而在胃癌细胞中过表达LINC00641则作用与之相反;机制实验发现,LINC00641竞争性抑制miR-429的表达,随后上调了Notch-1,证实了LINC00641通过调节miR-429/Notch-1轴

促进胃癌的恶性进展。胃腺癌预后不良部分原因是化疗失败,尤其是以奥沙利铂为基础的化疗,然而奥沙利铂耐药的具体机制尚不清楚。Hu等^[23]通过体内外检测发现在奥沙利铂耐药的胃癌细胞系中LINC00641表达较高,而miR-582-5p表达下调,说明LINC00641抑制了miR-582-5p的表达;在生物学功能方面,干扰LINC00641的表达可抑制细胞恶性生物学行为;对耐药机制进行研究发现,LINC00641下调可抑制LC3 II的表达,促进LC3 I和p62表达,证明了自噬过程受到抑制,使胃癌细胞对奥沙利铂更敏感。综上所述,在胃癌中LINC00641通过与miR-429和miR-582-5p相互作用来发挥其生物学功能。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是全球癌症相关死亡的第二大原因。lncRNAs为CRC的诊治提供了新的靶点^[24]。Xia等^[25]从TCGA数据库下载了429例CRC样本和37例配对的正常样本,从具有显著差异表达的lncRNAs中筛选出15种与焦亡和预后相关的lncRNAs(包括LINC00641)。Xue等^[26]进一步证明了LINC00641在CRC组织中上调,是CRC总生存期的不利因素。实验表明,敲低LINC00641抑制HCT116和SW620细胞的增殖和迁移能力。LINC00641可以竞争性地结合miRNA-424-5p,从而消除其对PLSCR4表达的抑制作用;敲低PLSCR4可抑制HCT116和SW620细胞的增殖和迁移。这与LINC00641在肺癌中报道一致^[13]。Hong等^[27]同样发现了LINC00641在CRC组织和细胞系中显著上调,且上调提示预后较差。值得注意的是,HCT116和SW480细胞的增殖和迁移能力在体外和体内都在敲除LINC00641后受到显著抑制,说明LINC00641在CRC中发挥促癌作用。在机制上,LINC00641可以竞争性地结合miR-450b-5p,从而消除miR-450b-5p对GOLPH3表达的抑制作用。LINC00641参与CRC恶性进展的生物学过程,并有可能作为结直肠癌治疗及预后的分子生物学标志物。

2.3 LINC00641与泌尿系统恶性肿瘤

在泌尿系统中,恶性肿瘤主要有肾癌、膀胱癌、PCa、睾丸生殖细胞瘤和非生殖细胞瘤,除了睾丸恶性肿瘤,LINC00641在其他泌尿系统肿瘤中均有报道。

肾细胞癌 (renal cell cancer, RCC) 起源于肾实质, 是一组化疗耐药性癌症, 具有不同的病理分型、分子特征、临床结果和治疗预后, 是泌尿系统中最致命的肿瘤^[28]。Zhang 等^[29] 通过 48 例肾细胞癌及癌旁组织的测序结果发现 LINC00641 在肾细胞癌组织和细胞系中表达量显著升高, 并且其高表达与 TNM 分期相关。此外, 干扰 LINC00641 表达显著抑制了细胞增殖迁移和侵袭能力, 并提高了 RCC 细胞在体外的凋亡率。同时, 在动物实验中也有相同结果。在作用机制上, 干扰 LINC00641 通过 miRNA-340-5p 抑制了肾细胞癌细胞的增殖和侵袭能力, 这些结果表明, LINC00641 通过吸附 miR-340-5p 促进了 RCC 的进展。

膀胱癌是一种女性发病率高于男性的恶性肿瘤^[30]。lncRNAs 可以激活或抑制癌症相关信号通路, 对膀胱癌的恶性演变产生重要的影响^[31]。Li 等^[8] 证实 LINC00641 在膀胱癌组织中表达显著低于癌旁组织, 且下调提示预后较差。随后, 通过体外实验证明了上调 LINC00641 显著抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭。异种移植实验还证实, LINC00641 过表达抑制了体内膀胱癌的生长。在机制上, LINC00641 竞争性结合 miR-197-3p 以促进抑癌基因 *KLF10* 的表达, 从而导致 *PTEN/PI3K/AKT* 这一信号通路失活。这项研究阐明了在膀胱癌中 LINC00641/miR-197-3p/*KLF10/PTEN/PI3K/AKT* 这一新型信号通路级联反应, 有望成为膀胱癌诊断和治疗的新靶点。

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 在全球男性恶性肿瘤中居于第二位^[32]。多年来一直使用前列腺特异性抗原 (PSA) 检测作为 PCa 的监测指标^[33]。近期的研究探索了体液中 lncRNAs 是否可以作为无创性肿瘤标志物, 研究结果提示, PCa 中差异 lncRNAs 可作为其诊断、治疗和预后的新指标^[34]。Huang 等人^[35] 检索 TCGA 数据库中 PCa 组织和正常组织中的差异 lncRNAs, 最终筛选出 6 个具有独立预后因子的 lncRNAs (*AC245884.1*、*LINC01524*、*AL807752.4*、*AP000844.2*、*AC016590.1*、*LINC00641*)。Liu 等^[36] 用 ENCORI 数据库分析了 PCa 组织和正常组织中 LINC00641 的差异表达, 发现与正常组织相比 LINC00641 和 *VGLL4* 在 PCa 组织中的表达下调, 而 miR-365a-3p 的表达升高。功能上, LINC00641 的过表达

在体外抑制 PCa 细胞增殖和侵袭能力。在机制上, LINC00641 通过调节 miR-365a-3p/*VGLL4* 轴抑制 PCa 发生发展。然而, LINC00641 在 PCa 组织中的表达也有不同的研究结果。例如, Sajjadi 等^[37] 比较了 43 对 PCa 组织与癌旁正常组织, 检测到 PCa 组织中 LINC00641 表达量显著上调。尽管不同研究团队发现 LINC00641 在 PCa 中呈现不同的表达变化, 但由于以上研究所纳入的样本量均较少, 因此需要更大样本量的研究进一步验证 LINC00641 在 PCa 中的表达趋势, 进而探索 LINC00641 在 PCa 中的临床意义。

2.4 LINC00641与生殖系统恶性肿瘤

女性生殖系统恶性肿瘤包括子宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌和乳腺癌等。研究证明 LINC00641 在子宫颈癌、卵巢癌和乳腺癌中都扮演重要角色。

子宫颈癌主要由人乳头瘤病毒 (HPV) 感染所致^[38]。子宫颈癌易向远处发生转移导致预后较差^[39], 因此, 研究子宫颈癌恶性进展的分子机制对于提高宫颈癌的治疗效果具有重大意义。Zhang 等^[40] 报道了 LINC00641 在子宫颈癌细胞中表达下调。过表达 LINC00641 后, 细胞的增殖、迁移和侵袭能力以及 EMT 受到抑制, 而细胞凋亡速率增加。进一步实验验证, LINC00641 通过靶向 miR-378a-3p/*CPEB3* 抑制子宫颈癌的发展。

卵巢癌是一种异质性肿瘤, 卵巢癌的特点是隐蔽较难发现, 约 70% 的卵巢癌确诊时处于疾病晚期。Li 等^[41] 对 24 例上皮性卵巢癌患者的癌组织和癌旁正常组织测序发现, LINC00641 在卵巢癌组织中的表达量显著低于正常组织, 且在 TNM 分期中差异显著。过表达 LINC00641 显著抑制了卵巢癌细胞的增殖和迁移能力。双荧光素酶报告实验表明, LINC00641 能与 miR-320a 相互作用, 上调 miR-320a 能消除 LINC00641 过表达对卵巢癌细胞的抑制作用。因此, LINC00641 可作为一种肿瘤抑制基因, 靶向 miR-320a 抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭。

乳腺癌发病率位居女性癌症的首位^[42]。Mao 等人^[43] 利用生物信息学分析发现 LINC00641 在乳腺癌组织中的表达降低, 并且 LINC00641 表达水平与 TNM 分期呈负相关。过表达 LINC00641 能显著抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为 (例如增殖、迁移和侵袭), 同时 LINC00641 可以作为内

源竞争性 RNA 吸附 miR-194-5p, 进而抑制乳腺癌的进展。

2.5 LINC00641与神经系统恶性肿瘤

常见的神经系统恶性肿瘤有星形细胞瘤、胶质瘤、神经鞘瘤、垂体瘤、脑膜瘤、胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiform, GBM) 等^[44], 目前研究报道 LINC00641 在胶质瘤和 GBM 中可能发挥重要作用。

胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤^[44]。Zhang 等人^[45]通过对中国脑胶质瘤基因组谱计划 (CGGA) 和 TCGA 数据库中的临床样本信息进行分析, 证明了 LINC00641 可以用于预测胶质瘤患者的预后, 且具有较高的准确率。Tao 等人^[46]通过 TCGA 和 CGGA 的数据库在神经胶质瘤患者中鉴定出 9 种 EMT 相关的 lncRNA (HAR1A、LINC00641、LINC00900、MIR210HG、MIR22HG、PVT1、SLC25A21-AS1、SNAI3-AS1 和 SNHG18), 并构建了 lncRNA 介导的 ceRNA 网络, 表明 lncRNA-miRNA-mRNA 的复杂相互作用可能是神经胶质瘤 EMT 进展的潜在原因。Chen 等人^[47]通过对 TCGA 的数据进行了单变量 Cox 回归分析, 确定了 LINC00641 在胶质瘤中的低表达与预后不良相关。Yang 等人^[48]也发现在胶质瘤组织和细胞系中 LINC00641 表达降低, 并通过实验发现, 在胶质瘤细胞中过表达 LINC00641 能够抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。进一步探究 LINC00641 作用机制发现, LINC00641 可以作为 ceRNA 结合 miR-4262, 促进 *NRGN* 的表达, 产生抑癌作用。总之, LINC00641 作为抑癌基因可通过靶向 miR-4262/*NRGN* 轴在胶质瘤中发挥作用, 为胶质瘤患者提供了新的诊断和治疗思路。

GBM 是恶性胶质瘤中侵袭性最高的一种, 且死亡率高^[49-50]。Liang 等^[51]基于多个生物信息学数据库中的 GBM 表达谱, 通过 LASSO Cox PH 模型确定了 6 种预后相关的 lncRNA (C20orf166-AS1、LINC00645、LBX2-AS1、LINC00565、LINC00641 和 PRRT3-AS1), 基于这些 lncRNAs 构建风险评估模型, 将生存率具有显著差异的患者划分为不同的风险组, 通过 lncRNA-mRNA 网络机制和通路富集分析表明 LINC00641 与 GBM 预后密切相关。Amer 等^[52]对 35 例 GBM 患者和 15 例健康个体的血样进行 lncRNA 的检测和对比, 结果发现 GBM 中 LINC00641 的表达量与健康组

相比显著增加, 表明 LINC00641 在 GBM 中有望成为血液源性的生物标志物。

2.6 LINC00641与运动系统恶性肿瘤

运动系统器官包括骨、骨连接和骨骼肌, 其中骨易发恶性肿瘤, 骨常见的原发肿瘤包括骨肉瘤、软骨肉瘤、骨巨细胞瘤、尤文瘤、多发性骨髓瘤和骨转移瘤等^[53]。其中, 骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 好发于儿童和成年人, 在男性中略多见, 具有高度侵袭性, 早期也极易发生转移^[54]。Tang 等人^[55]为了验证 LINC00641 对 OS 耐药的影响, 收集了 58 例 OS 患者的肿瘤组织和癌旁正常组织, 并根据患者的耐药情况将其分为化疗敏感组 ($n=24$) 和化疗耐药组 ($n=34$)。测序发现 OS 组织中 LINC00641 的表达与正常组织相比显著升高, 特别是在顺铂 (DDP) 耐药的肿瘤组织中尤其高。体外细胞实验发现, 敲低 LINC00641 可以有效抑制 DDP 的耐药情况。相关机制研究进一步证明 LINC00641 可与 miR-320d 直接结合, 促进 *MCL1* 的表达。因此, LINC00641 可以通过 miR-320d/*MCL1* 轴导致 OS 细胞的 DDP 耐药, 进而影响 OS 的治疗效果。

2.7 LINC00641与造血系统恶性肿瘤

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 常见于成人, 其发生是由于染色体易位以及参与血细胞增殖和分化的基因发生突变导致低分化髓系细胞的积累^[56]。Wang 等^[57]探索 AML 样本和细胞系中 LINC00641 的表达模式, 发现 LINC00641 在 AML 样本和细胞系中高度表达。干扰 LINC00641 可抑制 AML 细胞的增殖、迁移和侵袭, 阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡。LINC00641 竞争性结合 miR-378a 促进 *ZBTB20* 的表达, 从而促进白血病细胞的恶性生物学行为。上述表明 LINC00641 通过 miR-378a/*ZBTB20* 轴发挥作用, 这一发现为 AML 的治疗提供了新的方向。

2.8 LINC00641与内分泌系统恶性肿瘤

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤, 虽然预后良好, 但发病率持续上升, 严重影响患者的生活质量^[58]。在甲状腺癌的进展过程中, lncRNA 作为重要的调节分子, 多方面参与了甲状腺癌的发生发展^[59]。Rao 等^[60]通过对 Co-lncRNA 数据库中的 12 个健康人群样本和 83 个甲状腺癌样本的临床信息和测序结果进行整理, 发现 LINC00641 在甲状腺癌中表达下调且与患者无病

生存期密切相关，并参与 RNA 代谢调节，但该结果仍需通过扩大临床样本量进行更深入的验证。

2.9 LINC00641 与其他恶性肿瘤

皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) 是最常见的非黑色素瘤皮肤癌之一^[61]。Liu 等^[62]发现 LINC00641 在 CSCC 细胞系中的表达相比于正常永生角质形成细胞明

显下调。实验发现，过表达 LINC00641 会下调 miR-424 的表达从而抑制 CSCC 细胞系 A431 的增殖和迁移。在动物实验中 LINC00641 的过表达同样通过抑制 miR-424 的表达来抑制与增殖和迁移相关蛋白的表达，从而抑制肿瘤体积。因此，LINC00641 通过下调 miR-424 抑制 CSCC 的进展。LINC00641 在不同恶性肿瘤中的作用总结见表 1。

表1 LINC00641在恶性肿瘤中的作用和机制

Table 1. Role and mechanism of LINC00641 in malignant tumors

| 系统类型 | 肿瘤类型 | 表达 | 作用机制 |
|-------|--------------------------|----|--|
| 呼吸系统 | 非小细胞肺癌 ^[13] | 下调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-424-5p, 上调 PLSCR4 的表达, 在非小细胞肺癌中发挥抑癌作用 |
| | 肺癌 ^[14] | 下调 | LINC00641 通过 HuR 蛋白调节 N-钙粘蛋白的水平, 最终影响 EMT |
| | 鼻咽癌 ^[16] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-378a-3p 促进 FOXD1 的表达, 促进鼻咽癌细胞的恶性进展 |
| 消化系统 | 胃癌 ^[22] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-429, 上调 Notch-1, 促进胃癌的恶性进展 |
| | 奥沙利铂耐药胃癌 ^[23] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-582-5p, 促进胃癌的恶性进展, 另外通过促进 LC3 II 的表达, 抑制 LC3 I 和 p62 表达, 诱导自噬过程使胃癌细胞对奥沙利铂更敏感 |
| | 结直肠癌 ^[26] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miRNA-424-5p, 促进 PLSCR4 表达, 从而促进结直肠癌细胞的增殖和迁移能力 |
| | 结直肠癌 ^[27] | 上调 | LINC00641 竞争性地抑制 miR-450b-5p, 促进 GOLPH3 的表达发挥促癌作用 |
| 泌尿系统 | 肾细胞癌 ^[29] | 上调 | LINC00641 通过竞争性抑制 miR-340-5p 促进了肾细胞癌的恶性进展 |
| | 膀胱癌 ^[8] | 下调 | LINC00641 通过抑制 miR-197-3p, 促进抑癌基因 KLF10 的表达, 导致 PTEN/PI3K/AKT 信号通路失活, 发挥抑癌作用 |
| | 前列腺癌 ^[36] | 下调 | LINC00641 通过竞争性抑制 miR-365a-3p, 促进 VGLL4 的表达, 抑制前列腺癌发生发展 |
| 生殖系统 | 子宫颈癌 ^[40] | 下调 | LINC00641 通过竞争性抑制 miR-378a-3p, 促进 CPEB3 的表达, 抑制子宫颈癌的发生发展 |
| | 卵巢癌 ^[41] | 下调 | LINC00641 靶向抑制 miR-320a, 抑制卵巢癌细胞的增殖和侵袭, 发挥抑癌作用 |
| | 乳腺癌 ^[43] | 下调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-194-5p, 抑制乳腺癌的进展 |
| 神经系统 | 胶质瘤 ^[48] | 下调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-4262, 促进 NRG1 的表达, 产生抑癌作用 |
| 运动系统 | 骨肉瘤 ^[55] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-320d, 促进 MCL1 的表达, 导致骨肉瘤 DDP 耐药 |
| 造血系统 | 急性髓系白血病 ^[57] | 上调 | LINC00641 竞争性抑制 miR-378a, 促进 ZBTB20 的表达, 促进白血病细胞恶性进展 |
| 内分泌系统 | 甲状腺癌 ^[60] | 下调 | LINC00641 与患者无病生存期相关, 并可能参与 RNA 代谢调节 |
| 其他肿瘤 | 皮肤鳞状细胞癌 ^[62] | 下调 | LINC00641 通过下调 miR-424 的表达在皮肤鳞状细胞癌中发挥抑癌作用 |

3 结语

早期诊断可为恶性肿瘤患者选择最佳治疗方案^[63]，深入研究肿瘤发生发展的分子机制可探索更多的生物标志物用于肿瘤早期诊断和治疗。然而上述 LINC00641 研究是在组织细胞中进行的，检测实体瘤中基因表达水平是一种创伤性检

查，需要从手术或活检标本中获得。因此从血液或体液中检测癌症基因的液体活检已经引起了越来越多的关注^[64]。多种细胞在体液中释放外泌体，如血液、尿液和唾液等^[65-67]。由于收集方法方便，它们可作为临床无创检测工具。多项的研究表明，细胞外 lncRNA 主要被包裹在特定的亚细胞物质中（特别是外泌体），外泌体递送的

lncRNA 在癌症诊断和预后中发挥重要作用^[68]。通过 EVLncRNAs 3.0 数据库查询发现 LINC00641 属于外泌体 lncRNA 的一种, 因此预测 LINC00641 可通过体液检测发挥无创性液体活检的作用^[69]。

此外, LINC00641 在多种肿瘤组织中异常表达, 且在不同肿瘤中具有不同的表达模式, 这可能与组织特异性或者临床样本人群不同有关。因此, 今后的研究可探索寻找不同肿瘤中 LINC00641 表达上调或下调的原因。近年来研究发现, 菌群(如肠道菌群、口腔菌群)在生物体内广泛影响疾病的发生发展。例如, 肠道菌群可参与雄激素的合成影响 PCa 治疗抵抗^[70]; 此外研究发现细菌内毒素又称细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可作为炎症诱导剂, 诱导炎症微环境的形成^[71]。lncRNAs 在致病性感染中的作用已有报道^[72], 然而, 微生物诱导 lncRNAs 表达改变的机制尚不清楚。目前, 多项研究已表明 LPS 通过 lncRNAs 影响肿瘤的进展^[73-82], 虽然目前未有报道 LPS 与 LINC00641 之间的直接关系, 但这也为未来的研究提供了一个方向。

此外 LINC00641 在多数肿瘤中的具体调控机制尚不清楚, 目前针对 LINC00641 的研究主要集中在 ceRNA 机制上, 然而近期的研究也发现, LINC00641 主要定位于细胞核, 因此细胞核内 LINC00641 的作用机制还有很大的探索空间。随着新技术不断发展、多学科的联合应用, 对 LINC00641 的认识会越来越完整、准确, 有望使其成为一种新型肿瘤分子生物标志物。

参考文献

- Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(11). DOI: [10.3390/ijms19113425](https://doi.org/10.3390/ijms19113425).
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: [10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013).
- Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding RNAs in oncology [J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033-1055. DOI: [10.1016/j.cell.2019.10.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.017).
- ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74. DOI: [10.1038/nature11247](https://doi.org/10.1038/nature11247).
- Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108. DOI: [10.1038/nature11233](https://doi.org/10.1038/nature11233).
- Luo S, Lu JY, Liu L, et al. Divergent lncRNAs regulate gene expression and lineage differentiation in pluripotent cells[J]. *Cell stem cell*, 2016, 18(5): 637-652. DOI: [10.1016/j.stem.2016.01.024](https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.01.024).
- Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307. DOI: [10.1016/j.cell.2013.02.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.012).
- Li Z, Hong S, Liu Z. lncRNA LINC00641 predicts prognosis and inhibits bladder cancer progression through miR-197-3p/KLF10/PTEN/PI3K/AKT cascade[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1825-1829. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.07.120](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.120).
- Han X, Zhang S. Role of long non-coding RNA LINC00641 in cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 829137. DOI: [10.3389/fonc.2021.829137](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.829137).
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- Li Y, Yin Z, Fan J, et al. The roles of exosomal miRNAs and lncRNAs in lung diseases[J]. *Signal Transd Targeted Ther*, 2019, 4: 47. DOI: [10.1038/s41392-019-0080-7](https://doi.org/10.1038/s41392-019-0080-7).
- Dong R, Liu J, Sun W, et al. Comprehensive analysis of aberrantly expressed profiles of lncRNAs and miRNAs with associated ceRNA network in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1935-1945. DOI: [10.1007/s12253-019-00780-4](https://doi.org/10.1007/s12253-019-00780-4).
- Li Y, Zhao L, Zhao P, et al. Long non-coding RNA LINC00641 suppresses non-small-cell lung cancer by sponging miR-424-5p to upregulate PLSCR4[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 26(1): 79-91. DOI: [10.3233/cbm-190142](https://doi.org/10.3233/cbm-190142).
- Xi S, Ming DJ, Zhang JH, et al. Downregulation of N6-methyladenosine-modified LINC00641 promotes EMT, but provides a ferroptotic vulnerability in lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(6): 359. DOI: [10.1038/s41419-023-05880-3](https://doi.org/10.1038/s41419-023-05880-3).
- Wang H, Wang W, Fan S. Emerging roles of lncRNA in nasopharyngeal carcinoma and therapeutic opportunities[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(7): 2714-2728. DOI: [10.7150/ijbs.70292](https://doi.org/10.7150/ijbs.70292).
- Ren D, Lu J, Han X, et al. LINC00641 contributes to

- nasopharyngeal carcinoma cell malignancy through FOXD1 upregulation at the post-transcriptional level[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(6): 750–758. DOI: [10.1139/bcb-2020-0295](https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0295).
- 17 李路遥, 郑忠立, 甘信利, 等. 1990 年与 2017 年中国 8 种消化道疾病的疾病负担分析 [J]. *医学新知*, 2021, 31(4): 249–256. [Li LY, Zheng ZL, Gan XL, et al. Disease burden analysis of 8 digestive tract diseases in China in 1990 and 2017[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 31(4): 249–256.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202012009](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202012009).
 - 18 林胜, 郭琴, 王华国, 等. CA72-4 联合 AFP、CEA、CA19-9 检测在胃肠道疾病中的临床应用价值研究 [J]. *国际检验医学杂志*. 2020, 41(7): 807–811. [Lin S, Guo Q, Wang HG, et al. CA72-4 combined with AFP, CEA and CA19-9 detection in the clinical application of gastrointestinal diseases[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(7): 807–811.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.010).
 - 19 Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, et al. The global burden of cancer 2013[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 505–527. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.0735](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735).
 - 20 Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 96. DOI: [10.1186/s12943-020-01219-0](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01219-0).
 - 21 Zhang X, Xie K, Zhou H, et al. Role of non-coding RNAs and RNA modifiers in cancer therapy resistance[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 47. DOI: [10.1186/s12943-020-01171-z](https://doi.org/10.1186/s12943-020-01171-z).
 - 22 Hang Q, Lu J, Zuo L, et al. Linc00641 promotes the progression of gastric carcinoma by modulating the miR-429/Notch-1 axis[J]. *Aging*, 2021, 13(6): 8497–8509. DOI: [10.18632/aging.202661](https://doi.org/10.18632/aging.202661).
 - 23 Hu Y, Su Y, Lei X, et al. LINC00641/miR-582-5p mediate oxaliplatin resistance by activating autophagy in gastric adenocarcinoma [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 14981. DOI: [10.1038/s41598-020-70913-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-70913-2).
 - 24 Wang L, Cho KB, Li Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5758. DOI: [10.3390/ijms20225758](https://doi.org/10.3390/ijms20225758).
 - 25 Xia F, Yan Y, Shen C. A Prognostic pyroptosis-related lncRNAs risk model correlates with the immune microenvironment in colon adenocarcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 811734. DOI: [10.3389/fcell.2021.811734](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.811734).
 - 26 Xue D, Xue YF, Zhang LJ, et al. LINC00641 induces the malignant progression of colorectal carcinoma through the miRNA-424-5p/PLSCR4 feedback loop[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2021, 25(2): 749–57. DOI: [10.26355/eurev_202101_24636](https://doi.org/10.26355/eurev_202101_24636).
 - 27 Hong Z, Pan J, Chen M, et al. Long intergenic noncoding RNA 00641 promotes growth and invasion of colorectal cancer through regulating mir-450b-5p/golph3 axis[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8259135. DOI: [10.1155/2022/8259135](https://doi.org/10.1155/2022/8259135).
 - 28 Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009. DOI: [10.1038/nrdp.2017.9](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9).
 - 29 Zhang J, Jin S, Xiao W, et al. Long noncoding RNA LINC00641 promotes renal cell carcinoma progression via sponging microRNA-340-5p[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 210. DOI: [10.1186/s12935-021-01895-y](https://doi.org/10.1186/s12935-021-01895-y).
 - 30 Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder cancer: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980–1991. DOI: [10.1001/jama.2020.17598](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598).
 - 31 Li Y, Li G, Guo X, et al. Non-coding RNA in bladder cancer[J]. *Cancer letters*, 2020, 485: 38–44. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.04.023](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.04.023).
 - 32 Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10013): 70–82. DOI: [10.1016/s0140-6736\(14\)61947-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61947-4).
 - 33 Hammerer PG, Kattan MW, Mottet N, et al. Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2006, 98(1): 11–19. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2006.06177.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06177.x).
 - 34 Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, et al. APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Clinical Chemistry*, 2006, 52(6): 1089–1095. DOI: [10.1373/clinchem.2005.063289](https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.063289).
 - 35 Huang H, Tang Y, Ye X, et al. The influence of lncRNAs on the prognosis of prostate cancer based on TCGA database[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(3): 1302–1313. DOI: [10.21037/tau-21-154](https://doi.org/10.21037/tau-21-154).
 - 36 Liu WH, Lu JJ, Yu RK, et al. LINC00641 regulates prostate

- cancer cell growth and apoptosis via the miR-365a-3p/VGLL4 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 108–115. DOI: [10.26355/eurrev_202101_24354](https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24354).
- 37 Sajjadi RS, Modarressi MH, Tabatabaiefar MA. JPX and LINC00641 ncRNAs expression in prostate tissue: a case-control study[J]. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2021, 16(5): 493–504. DOI: [10.4103/1735-5362.323916](https://doi.org/10.4103/1735-5362.323916).
- 38 Petry KU. HPV and cervical cancer[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2014, 244: 59–62. DOI: [10.3109/00365513.2014.936683](https://doi.org/10.3109/00365513.2014.936683).
- 39 Herzog TJ. New approaches for the management of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 90(3 Pt 2): S22–27. DOI: [10.1016/s0090-8258\(03\)00466-9](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00466-9).
- 40 Zhang Y, Yu R, Li L. LINC00641 hinders the progression of cervical cancer by targeting miR-378a-3p/CPEB3[J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2020, 22(9): e3212. DOI: [10.1002/jgm.3212](https://doi.org/10.1002/jgm.3212).
- 41 Li Y, Lv M, Wang J, et al. LINC00641 inhibits the proliferation and invasion of ovarian cancer cells by targeting miR-320a[J]. *Translational Cancer Research*, 2021, 10(11): 4894–4904. DOI: [10.21037/tcr-21-2314](https://doi.org/10.21037/tcr-21-2314).
- 42 Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: molecular mechanism and potential therapeutic targets[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 60: 14–27. DOI: [10.1016/j.semcancer.2019.08.012](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012).
- 43 Mao Q, Lv M, Li L, et al. Long intergenic noncoding RNA 00641 inhibits breast cancer cell proliferation, migration, and invasion by sponging miR-194-5p[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2668–2675. DOI: [10.1002/jcp.29170](https://doi.org/10.1002/jcp.29170).
- 44 Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017[J]. *Neuro-oncology*, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1–96. DOI: [10.1093/neuonc/noaa200](https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200).
- 45 Zhang C, Liu H, Xu P, et al. Identification and validation of a five-lncRNA prognostic signature related to Glioma using bioinformatics analysis [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 251. DOI: [10.1186/s12885-021-07972-9](https://doi.org/10.1186/s12885-021-07972-9).
- 46 Tao C, Luo H, Chen L, et al. Identification of an epithelial-mesenchymal transition related long non-coding RNA (lncRNA) signature in Glioma [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4016–4031. DOI: [10.1080/21655979.2021.1951927](https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1951927).
- 47 Chen F, Peng X, Teng Z, et al. Identification of prognostic lncRNAs subtypes predicts prognosis and immune microenvironment for glioma[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022: 3709823. DOI: [10.1155/2022/3709823](https://doi.org/10.1155/2022/3709823).
- 48 Yang J, Yu D, Liu X, et al. LINC00641/miR-4262/NRGN axis confines cell proliferation in glioma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(8): 758–766. DOI: [10.1080/15384047.2020.1776581](https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1776581).
- 49 Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231–1251. DOI: [10.1093/neuonc/noab106](https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106).
- 50 Fedele M, Cerchia L, Pegoraro S, et al. Proneural-mesenchymal transition: phenotypic plasticity to acquire multitherapy resistance in glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2746. DOI: [10.3390/ijms20112746](https://doi.org/10.3390/ijms20112746).
- 51 Liang R, Zhi Y, Zheng G, et al. Analysis of long non-coding RNAs in glioblastoma for prognosis prediction using weighted gene co-expression network analysis, Cox regression, and L1-LASSO penalization[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 157–168. DOI: [10.2147/ott.S171957](https://doi.org/10.2147/ott.S171957).
- 52 Amer RG, Ezz El Arab LR, Abd El Ghany D, et al. Prognostic utility of lncRNAs (LINC00565 and LINC00641) as molecular markers in glioblastoma multiforme (GBM)[J]. *J Neurooncol*, 2022, 158(3): 435–444. DOI: [10.1007/s11060-022-04030-7](https://doi.org/10.1007/s11060-022-04030-7).
- 53 Anderson WJ, Doyle LA. Updates from the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours[J]. *Histopathology*, 2021, 78(5): 644–657. DOI: [10.1111/his.14265](https://doi.org/10.1111/his.14265).
- 54 Beird HC, Bielack SS, Flanagan AM, et al. Osteosarcoma[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2022, 8(1): 77. DOI: [10.1038/s41572-022-00409-y](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00409-y).
- 55 Tang J, Zhu Z, Dong S, et al. Long non-coding RNA long intergenic non-coding 00641 mediates cell progression with stimulating cisplatin-resistance in osteosarcoma cells via microRNA-320d/myeloid cell leukemia-1 axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7238–7252. DOI: [10.1080/21655979.2022.2045090](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2045090).
- 56 De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update[J]. *Blood Cancer Journal*, 2016, 6(7): e441. DOI: [10.1038/bcj.2016.50](https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50).

- 57 Wang J, Liu ZH, Yu LJ. Long non-coding RNA LINC00641 promotes cell growth and migration through modulating miR-378a/ZBTB20 axis in acute myeloid leukemia[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(17): 7498–509. DOI: [10.26355/eurrev_201909_18864](https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18864).
- 58 Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 perspective[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(5): 332–336. DOI: [10.1097/med.0000000000000359](https://doi.org/10.1097/med.0000000000000359).
- 59 Cao J, Zhang M, Zhang L, et al. Non-coding RNA in thyroid cancer – functions and mechanisms[J]. *Cancer letters*, 2021, 496: 117–126. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.08.021](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.08.021).
- 60 Rao Y, Liu H, Yan X, et al. In Silico analysis identifies differently expressed lncRNAs as novel biomarkers for the prognosis of thyroid cancer [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 3651051. DOI: [10.1155/2020/3651051](https://doi.org/10.1155/2020/3651051).
- 61 Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous squamous cell carcinoma: review of the eighth edition of the American joint committee on cancer staging guidelines, prognostic factors, and histopathologic variants[J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24(4): 171–194. DOI: [10.1097/pap.000000000000157](https://doi.org/10.1097/pap.000000000000157).
- 62 Liu W, Liu X. LINC00641 Inhibits the development of cutaneous squamous cell carcinoma by downregulating miR-424 in A431 cells[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2021. DOI: [10.1089/cbr.2020.4325](https://doi.org/10.1089/cbr.2020.4325).
- 63 Hackshaw A, Clarke CA, Hartman AR. New genomic technologies for multi-cancer early detection: rethinking the scope of cancer screening[J]. *Cancer cell*, 2022, 40(2): 109–113. DOI: [10.1016/j.ccell.2022.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.01.012).
- 64 Gilson P, Merlin JL, Harlé A. Deciphering tumour heterogeneity: from tissue to liquid biopsy[J]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1384. DOI: [10.3390/cancers14061384](https://doi.org/10.3390/cancers14061384).
- 65 Li M, Zeringer E, Barta T, et al. Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1652): 20130502. DOI: [10.1098/rstb.2013.0502](https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0502).
- 66 Li X, Yang L. Urinary exosomes: emerging therapy delivery tools and biomarkers for urinary system diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113055. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113055](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113055).
- 67 Han Y, Jia L, Zheng Y, et al. Salivary exosomes: emerging roles in systemic disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(6): 633–643. DOI: [10.7150/ijbs.25018](https://doi.org/10.7150/ijbs.25018).
- 68 Yu W, Hurley J, Roberts D, et al. Exosome-based liquid biopsies in cancer: opportunities and challenges[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 466–77. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.01.074](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.074).
- 69 Zhou B, Ji B, Shen C, et al. EVLncRNAs 3.0: an updated comprehensive database for manually curated functional long non-coding RNAs validated by low-throughput experiments[J]. *Nucleic acids research*, 2024, 52(D1): 98–106. DOI: [10.1093/nar/gkad1057](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1057).
- 70 Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis[J]. *Science*, 2021, 374(6564): 216–224. DOI: [10.1126/science.abf8403](https://doi.org/10.1126/science.abf8403).
- 71 Jiang N, Xie F, Chen L, et al. The effect of TLR4 on the growth and local inflammatory microenvironment of HPV-related cervical cancer in vivo[J]. *Infectious Agents and Cancer*, 2020, 15: 12. DOI: [10.1186/s13027-020-0279-9](https://doi.org/10.1186/s13027-020-0279-9).
- 72 Shirahama S, Miki A, Kaburaki T, et al. Long non-coding RNAs involved in pathogenic infection[J]. *Frontiers in Genetics*, 2020, 11: 454. DOI: [10.3389/fgene.2020.00454](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00454).
- 73 Wang J, Liu Z, Xu Y, et al. Enterobacterial LPS-inducible LINC00152 is regulated by histone lactylation and promotes cancer cells invasion and migration[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 913815. DOI: [10.3389/fcimb.2022.913815](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.913815).
- 74 Liang W, Zou Y, Qin F, et al. sTLR4/MD-2 complex inhibits colorectal cancer migration and invasiveness in vitro and in vivo by lncRNA H19 down-regulation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(11): 1035–1041. DOI: [10.1093/abbs/gmx105](https://doi.org/10.1093/abbs/gmx105).
- 75 Ye Y, Xu Y, Lai Y, et al. Long non-coding RNA cox-2 prevents immune evasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by altering M1/M2 macrophage polarization[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(3): 2951–2963. DOI: [10.1002/jcb.26509](https://doi.org/10.1002/jcb.26509).
- 76 Peng L, Pan B, Zhang X, et al. Lipopolysaccharide facilitates immune escape of hepatocellular carcinoma cells via m6A modification of lncRNA MIR155HG to upregulate PD-L1 expression[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2022,

- 38(6): 1159–1173. DOI: [10.1007/s10565-022-09718-0](https://doi.org/10.1007/s10565-022-09718-0).
- 77 Huang M, Wang H, Hu X, et al. lncRNA MALAT1 binds chromatin remodeling subunit BRG1 to epigenetically promote inflammation-related hepatocellular carcinoma progression[J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(1): e1518628. DOI: [10.1080/2162402x.2018.1518628](https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1518628).
- 78 Wang N, Meng X, Liu Y, et al. LPS promote osteosarcoma invasion and migration through TLR4/HOTAIR[J]. *Gene*, 2019, 680: 1–8. DOI: [10.1016/j.gene.2018.09.031](https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.031).
- 79 Li Z, Xu L, Liu Y, et al. lncRNA MALAT1 promotes relapse of breast cancer patients with postoperative fever[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3186–3197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416660/>.
- 80 Liu M, Liu Q, Fan S, et al. lncRNA LTSCCAT promotes tongue squamous cell carcinoma metastasis via targeting the miR-103a-2-5p/SMYD3/TWIST1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 144. DOI: [10.1038/s41419-021-03415-2](https://doi.org/10.1038/s41419-021-03415-2).
- 81 Zhou W, Chen X, Hu Q, et al. Galectin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 580. DOI: [10.1186/s12885-018-4461-z](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4461-z).
- 82 Gong Q, Li H, Song J, et al. lncRNA LINC01569 promotes M2 macrophage polarization to accelerate hypopharyngeal carcinoma progression through the miR-193a-5p/FADS1 signaling axis[J]. *J Cancer*, 2023, 14(9): 1673–1688. DOI: [10.7150/jca.83466](https://doi.org/10.7150/jca.83466).

收稿日期: 2023 年 11 月 08 日 修回日期: 2024 年 01 月 13 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 郭梦梦, 明道靖, 任一鸣, 等. 长链非编码RNA LINC00641 在恶性肿瘤发生发展中的作用机制研究进展[J]. 医学新知, 2024, 34(1): 88–98. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202311035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202311035)
Guo MM, Ming DJ, Ren YM, et al. Research progress on the mechanism of long non-coding RNA LINC00641 in the development of malignant tumors[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(1): 88–98. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202311035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202311035)