



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.016
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.016
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(8):1054-1061.

· 文献综述 ·

非编码 RNA 在胆管癌中的研究进展

陈三韦^{1,2} 综述 黄强^{1,2}, 黄玫^{1,2} 审校

(1. 安徽医科大学附属安徽省立医院 普通外科, 安徽 合肥 230001; 2. 肝胆胰外科安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230001)

摘要

胆管癌是一种起病隐匿、手术切除率低且预后较差的恶性肿瘤。目前胆管癌的诊断与治疗缺少有效的早期标志物或靶点。近年来的研究发现胆管癌的发生与发展与癌细胞中异常表达的非编码 RNA (ncRNA) 有一定的相关性。ncRNA 是一类不具有编码蛋白质功能 RNA 的总称, 它不仅能够通过参与调控基因表达而影响肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等多种生物学过程, 同时对肿瘤的发生、发展以及肿瘤细胞的侵袭、转移等过程中也发挥重要作用。通过对胆管癌肿瘤细胞中异常表达 ncRNA 的研究, 将促进胆管癌分子诊断以及靶向治疗技术的发展。笔者回顾并且简要分析 ncRNA 与胆管癌关系以及相关作用机制的研究进展, 为更进一步的研究提供的线索, 同时为胆管癌的治疗提供新的思路。

关键词

胆管肿瘤; RNA, 非编码; 基因表达调控; 综述文献
中图分类号: R735.8

Research progress of noncoding RNA in cholangiocarcinoma

CHEN Sanwei^{1,2}, HUANG Qiang^{1,2}, HUANG Mei^{1,2}

(1. Department of General Surgery, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 2. Anhui Province Key Laboratory of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hefei 230001, China)

Abstract

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor with a low resection rate and dismal prognosis. At present, the effective markers or targets for early diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma remain absent. Recent investigations have found that there are certain links between the occurrence and development of cholangiocarcinoma and the abnormal expressions of non-coding RNAs (ncRNAs) in cancer cells. ncRNAs are a family of RNAs that do not encode proteins, and they can not only affect multiple biological processes such as proliferation, differentiation, apoptosis of the tumor cells, but also play important roles in the occurrence and development of tumors as well as in the invasion and metastasis processes of tumor cells, through participating in the regulation of gene expressions. Studies of the abnormal expressions of ncRNAs in cholangiocarcinoma cells may promote the development of molecular diagnosis and targeted therapy for cholangiocarcinoma. Here, the authors review and briefly analyze the research progress on the relationship between ncRNAs and cholangiocarcinoma and the related mechanisms, so as to provide clues for further investigation and new ideas for the treatment of cholangiocarcinoma.

Key words

Bile Duct Neoplasms; RNA, Noncoding; Gene Expression Regulation; Review
CLC number: R735.8

收稿日期: 2018-01-24; 修订日期: 2018-07-23。

作者简介: 陈三韦, 安徽医科大学附属安徽省立医院硕士研究生, 主要从事胆道肿瘤临床与基础方面的研究。

通信作者: 黄强, Email: hq-sohu@sohu.com

胆管癌(cholangiocarcinoma)是发生于左右肝管汇合部至胆总管下端的肝外胆道的恶性肿瘤,它起源于胆管上皮细胞。胆管癌在肝脏系原发性肿瘤中的发病率仅次于肝癌^[1]。并且胆管癌的发病比例约占整个消化系统恶性肿瘤的3%^[2]。研究^[3]发现胆道系统慢性炎症是影响胆管癌发生发展的基础。胆管癌起病隐匿,恶性度高,与其他消化道肿瘤相比,胆管癌缺乏理想的早期诊断标志物,并且对常规化疗不敏感,即使应用指南推荐的吉西他滨联合顺铂化疗方案,平均生存期也不足12个月^[4]。目前胆管癌治疗主要依靠手术切除,但大多数患者确诊时已是疾病的晚期,这也就造成了手术切除率低,总体预后差,术后肿瘤的复发率亦非常高^[5]。从而导致在医疗科技水平已得到快速发展、各种消化道肿瘤生存率普遍得到提高的今天,胆管癌5年生存率仍低于5%^[6]。因此寻找一种新型、有效、特异性高的早期诊断标志物已成为国内外研究胆管癌的热点。近年来随着国内外研究者对小RNA与胆管癌相关性研究的深入,人们越来越认识到包括环状RNA(circular RNA, circRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)在内的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在胆管癌的发生、发展与转移中扮演着越来越重要的角色。ncRNA是一种由基因组转录产生且不具有翻译成蛋白质功能的RNA。在人类基因组中除了2%可以最终编码为蛋白质的功能序列,其余98%均为非编码序列^[7]。这些非编码序列可以在转录水平、翻译水平以及表观遗传学水平上调控基因表达^[8-10]。自Ambro和Ruvkun于1993年在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中首次报道了lin-4这一小RNA分子后,关于ncRNA的研究即逐渐成为各国科学家的研究热点^[11-12]。近些年来越来越多的证据^[13]表明ncRNA可以通过多种机制在基因组和染色体水平对基因表达进行调控。本文就ncRNA中的miRNA、lncRNA和circRNA与胆管癌的关系做一简要综述。

1 miRNA与胆管癌

miRNA是长约22个核苷酸的ncRNA分子,广泛存在于真核生物中。miRNA的主要作用方式是通过与靶mRNA的3'非翻译区(3'-untranslated

region, 3'-UTR)互补配对,引起mRNA的降解或者抑制蛋白质的翻译,从而得以在转录后水平对基因表达进行调控^[14]。研究^[15]发现miRNA可广泛参与人体细胞的代谢、增殖、分化和凋亡、疾病发生发展和肿瘤形成等生理和病理过程。

1.1 miRNA的合成与作用机制

miRNA首先在细胞核内由RNA聚合酶II转录miRNA基因产生初级RNA(pri-miRNA)。随后pri-miRNA被1个由细胞核RNAeIII、Drosha酶以及RNA结合蛋白辅因子Pasha组成的复合物切割加工成约70个核苷酸组成的前体miRNA(pre-miRNA)。然后在转运蛋白exportin5的帮助下,从细胞核内转运到细胞质中。最后pre-miRNA在细胞质中被Dicer酶和RNA解旋酶共同作用降解成双链RNA。2002年,在一项有关慢性淋巴细胞白血病的文献^[16]首次报道了miRNA与肿瘤的关系。研究^[17]发现miRNA在机体内可通过抑制原癌基因和抑癌基因而分别发挥抑癌基因和致癌基因的作用。同时miRNA也可通过影响某些蛋白质的生成和从而实现了对细胞增殖与转移的调控。

1.2 与胆管癌相关的miRNA

1.2.1 与胆管癌生物学特性相关的miRNA 近年来有众多研究发现miRNA与胆管癌增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学特性具有相关性。Selaru等^[18]研究发现抑制miR-21将使胆管癌的细胞中的TMP3蛋白表达增加从而抑制肿瘤生长。研究者认为它的靶基因TMP3具有促进肿瘤细胞凋亡的作用,同时也在肿瘤的侵袭与转移中扮演重要角色。Huang等^[19]的研究发现那些有周围组织侵袭与淋巴转移患者胆管癌组织中miR-21呈现出明显的高表达,研究者通过进一步实验敲除胆管癌细胞miR-21后发现肿瘤细胞的侵袭与转移能力明显减弱。Si等^[20]的研究发现当抑制miR-21表达时抗凋亡基因Bcl-2在细胞中的表达也降低,细胞凋亡水平从而得到提高。另有研究^[21]发现多种抑癌基因如TPM1、PDCD4、maspin及PTEN等均是miR-21的靶基因,而这些基因均与肿瘤的侵袭与凋亡均有相关性。类似的研究发现miR-31在胆管癌组织中表现出高表达,研究人员通过相关分析推测miR-31的靶基因是RASA1。在后续的试验中也证实miR-31是通过抑制RASA1的表达从而促进胆管癌细胞的生长和抑制凋亡^[22]。Meng等^[23]通过在实验鼠体内种植胆管癌细胞和体外培

养癌细胞发现当 IL-6 过表达时, miR-370 表达受抑制而 miR-370 的靶基因 MAP3K8 表达增加, 实验鼠体内肿瘤生长速度和体外培养癌细胞的增殖速度都增快, 推断可能 miR-370 表达的下调, 降低了胆管癌组织对自身增殖的抑制。对上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程有着重要作用的 miR-200 家族在胆管癌组织中也过表达^[24]。miR-141 是 miR-200 家族的重要成员, 它的靶基因是可调节生理节律并在抑制细胞分裂促进细胞凋亡也起重要作用的 CLOCK 基因。miR-141 胆管癌中可通过抑制 CLOCK 基因的转录与翻译而促进肿瘤细胞增殖减少凋亡。

1.2.2 与胆管癌诊断、治疗和预后相关的 miRNA

胆管癌之所以 5 年生存期较短与其起病隐匿及缺乏有效的早期诊断指标和对大部分化疗药物不敏感有较大关系。Meng 等^[24]通过对 4 种不同的胆管癌细胞进行基因芯片技术检测后横向对比发现, 明显上调的 miRNA 有 miR-320、miR-16-1、miR-21、Let7a-1、Let7c、Let7i-2。因为 miRNA 具有组织学特异性, 所以上述异常表达的 miRNA 将有助于胆管癌的诊断。另有日本学者^[25]通过分析 3 种不同的细胞株筛选出 miR-21、miR-125a、miR-127、miR-199a、miR-199a*、miR-214、miR-376a、miR-424 这 8 种 miRNA, 并推断他们可作为诊断胆管癌的新型标志物。Patel 等^[26]通过分析从胆汁内提取的细胞外囊泡发现, 其中有多种 miRNA 稳定表达, 并且对于这些 miRNA 的检测将有助于胆管癌的初步诊断。另有研究^[27]通过类似的研究建立了一套具有潜在临床价值的胆管癌诊断图谱。Zabron 等^[28]通过对比分析胆管癌和胆道结石患者胆汁中 miRNA 发现, 其中胆管癌患者胆汁中 miR-106a 的表达明显增高。以上研究说明通过对胆汁中 miRNA 进行分析检测将有助于胆管癌患者的分子诊断。虽然现今化疗是胆管癌除

手术外的主要治疗方式, 但已有的基础实验多发现 miRNA 能调控胆管癌组织对化疗药物的敏感性。Peng 等^[29]发现在胆管癌组织中 miR-200 家族中的 miR-200b 和 miR-200c 表达明显下调, 且通过后续试验上调这两个 miRNA 后肿瘤细胞对氟尿嘧啶的敏感性得到很大程度的提高。类似的研究^[30]也发现在上调 miR-205、miR-221 和 miR-29B 表达水平后肿瘤细胞对吉西他滨的敏感性也得到提高。另有 miR-204 被发现在胆管癌组织中表达下调, 而 miR-24 在胆管癌中的主要作用方式即是抑制抗凋亡基因 Bcl-2 家族从而提高细胞的抗药性^[31]。相关研究也表明 miRNA 含量与胆管癌患者的预后密切相关。Silakit 等^[32]研究发现胆管癌患者血清中的 miR-192 的表达水平就明显高于正常人, 而且血清中 miR-192 的高表达的这些患者他们出现淋巴结转移的可行性也相对较大, 生存期也明显缩短。另有研究^[33]发现 miR-373 表达水平较低的患者, 其术后相对生存时间也明显缩短。该研究同时发现 miR-373 表达水平较低的这部分患者肿瘤常处于进展期且分化水平也相对较低。这些研究都说明检测机体内相关 miRNA 水平可能作为胆管癌患者的预后指标。

1.3 miRNA 与胆管癌的总结与展望

miRNA 在胆管癌的发生与发展中扮演着很重要的作用, 它不仅影响肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学特性。并且相关实验也提出可以通过测定组织或者血清中的 miRNA 含量来作为胆管癌初级诊断指标, 同时这些指标也可以用来判断患者的预后效果。展望未来, 随着 miRNA 与胆管癌相关性研究的深入, 这些已经发现和未被发现的 miRNA 分子将会为胆管癌的诊断与治疗带去新的思路。近年来与胆管癌研究有关的热点 miRNA 见表 1。

表 1 与胆管癌研究有关的热点 miRNA

Table 1 Hot miRNAs associated with cholangiocarcinoma research

miRNA	在胆管癌内的表达	已知的靶蛋白 / 基因	生物学效能
miR-21 ^[18]	上调	TMP3、Bcl-2、TPM1、PDCD4、maspin、PTEN ^[21]	增殖、侵袭、转移、细胞周期
miR-31 ^[22]	上调	PASA1	增殖、细胞周期、凋亡
miR-370 ^[23]	下调	MAP3K8	增殖
miR-141 ^[24]	上调	CLOCK	增殖、凋亡、EMT 进程
miR-200c ^[29]	下调	SUZ12、ROCK2	化疗药物耐药性
Let-7a ^[24]	下调	NF-2	增殖、凋亡、EMT 进程
miR-29b ^[30]	下调	Mcl-1	化疗药物耐药性
miR-204 ^[31]	下调	Bcl-2	化疗药物耐药性

2 lncRNA与胆管癌

lncRNA是存在于细胞核或者细胞质中长度为200~100 000个核苷酸且无蛋白表达功能的RNA分子^[34]。lncRNA具有组织特异性与疾病特异性,他可以通过表观遗传、转录调控与翻译调控等多个水平对基因表达进行调控从而影响多种生理与病理过程中^[35]。

2.1 lncRNA的合成与作用机制

lncRNA广泛存在于真核生物的细胞核与细胞质中,其中绝大多数lncRNA是RNA聚合酶II转录产生的副产物^[36]但目前对于lncRNA产生的确切机制并不明了。目前主要有以下几种假说:(1)具有编码蛋白质功能的正常基因结构被破坏而形成lncRNA。(2)两个独立的未转录基因,在染色体重组后形成lncRNA。(3)转座元件插入基因中而产生有功能的lncRNA。(4)由局部的串联复制子产生邻近的lncRNA。(5)非编码基因复制过程中由于反移位作用而产生lncRNA。其主要作用机制为通过调控转录因子和染色质修饰酶从而影响基因的表达,另外lncRNA也可以通过与许多蛋白质结合形成lncRNA-蛋白质复合体从而对组蛋白起到某种修饰作用。

2.2 与胆管癌相关的lncRNA

2.2.1 与胆管癌生物学特性相关的lncRNA 肿瘤细胞的侵袭转移作用是导致胆管癌死亡和预后不良的一个重要原因。有研究首先通过生物信息学分析胆管癌组织芯片中的基因和lncRNA后发现其中CPS1基因与其转录的lncRNA即CPS1-IT1在胆管癌组织中均有高表达且两者具有相关性。在后续的试验中研究者检测了31例胆管癌患者的癌与癌旁组织中CPS1基因及CPS1-IT1的表达情况,并通过相关实验测定两者对胆管癌细胞系的影响。结果发现CPS1-IT1在癌组织中的表达量较癌旁组织相比显著升高,在抑制CPS1-IT1表达后,胆管癌细胞系ICC-9810的增殖活力受到明显促进且凋亡率也相对降低,且CPS1-IT1表达量与患者淋巴结侵犯阳性率,术后生存率均有相关性^[37]。同时CCAT1作为一种lncRNA可参与胆管癌的病理进程,Jiang等^[38]通过比较后发现CCAT1高表达的胆管癌患者生存期较低表达患者明显缩短。且通过ROC曲线分析认为其可作为胆

管癌患者总体生存率的指标(敏感度81.8%、特异度74.5%)。Zhang等^[39]通过进一步研究发现lncR-CCAT1与胆管癌分级相关而且它可以通过抑制miR-152而促进胆管癌细胞的侵袭转移。研究^[40]发现lncR-H19和lncR-HULC可以通过类似mi-RNA海绵作用结合let-7和miR-372,而let-7和miR-372可分别作用于与胆管癌细胞生长、发育、侵袭有重要关联的炎症因子IL-6和趋化因子受体CXCR4而影响胆管癌细胞的侵袭转移及增殖分化。另有研究^[41]发现lncR-H19的表达水平与患者不良预后有密切关系。研究者通过对56例患者预后分析发现,lncR-H19高表达者的5年生存率为0,而低表达者5年生存率为28%,同时前者的中位生存时间为29个月,而后者的中位生存时间可达42个月。可见lncR-H19的表达程度与胆管癌患者临床进展有一定的相关性。

2.2.2 与胆管癌诊断、治疗和预后相关的lncRNA

现有的研究表明,与正常组织相比肿瘤组织中某些lncRNA表达明显较高,这些具有组织表达特异性的lncRNA,通常可作为肿瘤诊断的新分子标志物。Zhang等^[42]通过实验发现相对于正常组织lncR-NEAT1在胆管癌组织中表达更高,研究者敲除肿瘤细胞中NEAT1后发现,胆管癌细胞中的CCK-8和E-钙黏着蛋白的水平均受到影响,同时肿瘤细胞的侵袭与转移能力明显下降。同时通过qRT-PCR方法研究发现lncR-AFAP1-AS1在肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织^[43]。且在调低AFAP1-AS1表达后肿瘤体积明显缩小,生长受到抑制。可见NEAT1和AFAP-1与肿瘤生长、分化和转移都有显著关系因此两者可作为胆管癌潜在的早期诊断标志物和治疗靶点。Wang等^[44]通过生物信息分析系统对比研究发现,胆管癌组织中有2773种lncRNA较癌旁组织表达升高,另有2392种lncRNA较癌旁组织表达降低。研究同时发现其中4对lncRNA-mRNA之间的相关性明显较强,分别是RNA43085与SULF1、RNA47504与KDM8、RNA58630与PCSK6、RNA40057与CYP2D6。而且这4个lncRNA在癌与癌旁组织中表达具有明显的差异性。研究进一步通过生存曲线研究发现,肿瘤组织中RNA40057表达水平较高的那部分患者预后较好,RNA40057有望成为胆管癌预后的一个独立的预测因子。另有研究^[45]表明

lncR-MALAT1 同样可对胆管癌的预后产生影响。研究发现 lncR-MALAT1 在组织中表达水平与肿瘤大小, 胆管癌分期和是否有周围神经侵犯有关, 且在敲除 MALAT1 后胆管癌细胞的增殖、迁徙与转移能力明显减弱。进一步研究^[46]发现 lncR-MALAT1 在胆管癌中通过激动 PI3K/Akt 信号通路和诱发 EMT 进程而对胆管癌的预后产生影响。

2.3 lncRNA 与胆管癌的总结与展望

已有的研究发现 lncRNA 参与了肿瘤细胞增

殖、侵袭与转移等生物学过程, 对肿瘤发生、发展密切相关。但 lncRNA 在生物体中不仅数量庞大、种类繁多而且结构复杂。目前对于 lncRNA 与胆管癌相关联的研究多停留于表达水平的差异, 对于 lncRNA 的研究还有很多空白, 笔者认为后续研究中可以通过分子生物学、蛋白质组学及细胞及动物实验等手段更好更深入的研究 lncRNA 对疾病发生发展的影响。近年来与胆管癌研究有关的热点 lncRNA 参见表 2。

表 2 与胆管癌研究有关的热点 lncRNA

Table 2 Hot lncRNA s associated with cholangiocarcinoma research

lncRNA	在胆管癌内的表达	已知的靶蛋白 / 基因	生物学效能
lncR-CPS1-IT1 ^[37]	上调	CPS1	增殖、侵袭
lncR-CCAT1 ^[38]	上调	MiR-152 ^[39]	侵袭、转移
lncR-H19 ^[40]	上调	Let-7	增殖、侵袭、细胞周期
lncR-HULC ^[40]	上调	MiR-372	增殖、侵袭
lncR-NEAT1 ^[42]	上调	E-cadherin	增殖、侵袭、转移
lncR-MALAT1 ^[45]	上调	PI3K, AKT ^[46]	增殖、侵袭、转移、EMT 进程

3 circRNA 与胆管癌

circRNA 是一种特殊的内源性 RNA, 它广泛稳定存在于真核细胞中, 且同时具有结构稳定性、组织特异性和进化保守性^[47]。在结构上它与含有 5' 帽状结构与 3' 腺苷酸尾的线性 RNA 不同的是 circRNA 具有特殊的共价闭合环状结构, 它不仅没有 5'-3' 极性, 更无多聚腺苷酸尾^[48]。功能上它多属于 ncRNA, 可作为内源竞争性 RNA 参与基因的表达与调控^[49], 从而影响组织生长发育^[50]以及某些疾病的发生与发展。

3.1 circRNA 的合成与作用机制

目前公认的 circRNA 合成方式主要有以下 3 种^[47]:

(1) 套索驱动环化, 即通过外显子跳跃使外显子剪接供体 3' 端与受体 5' 端共价结合, 然后切除内含子形成 circRNA; (2) 内含子配对驱动环化, 即两个前体 RNA 的内含子之间由碱基配对形成套索。然后其 3' 端与 5' 端共价结合, 然后切除内含子形成 circRNA; (3) 自我剪接环化, 即单个内含子自我剪接环化形成 circRNA^[51]。而 circRNA 可通过参与以下方面影响细胞进程: (1) 参与调控基因表达, circRNA 可以通过与转录调控原件如 RNA 聚合酶 II 相互作用以顺势反应方式调控宿主转录效率^[51];

(2) 参与编码蛋白质, Wang 等^[52]发现在起始密码子上游加入 IRES (核糖体进入位点) 后, 可帮助一些因为没有 5' 帽状结构与 3' 腺苷酸尾而缺少 IRES 的外源性 circRNA 结合核糖体, 从而得以翻译出相应的蛋白质; (3) miRNA 分子海绵作用: 部分 circRNA 具有 miRNA 的结合位点, 它能够通过竞争性结合 miRNA 来抑制其对 mRNA 的降解作用, 从而得以影响基因表达^[53]; (4) 参与调控基因转录与选择性拼接, 研究^[54]发现 circRNA 通过隔离翻译起始密码子方式而调节基因转录。另有研究^[55]发现 circRNA 可通过与拼接因子结合方式而影响选择性拼接。

3.2 与胆管癌相关的 circRNA

Xu 等^[56]通过对 76 对胆管癌患者癌与癌旁组织比较发现癌组织中 has-circRNA-0001649 较癌旁明显降低。同时通过荧光定量 PCR 发现与正常胆管细胞系 HIBEC 比较胆管癌细胞系 KMBC、CCLP1、HCCC-9810、RBE、Huh-28、HuCCT1 中 has-circRNA-0001649 也明显降低。通过收集患者手术资料并且进行统计学分析后结果表明, has-circRNA-0001649 的下调影响肿瘤大小与分化程度。此外, 通过细胞学实验他们发现 has-circRNA-0001649 过表达之后会抑制细胞增殖、迁

移和侵袭,并且has-circRNA-0001649可以通过诱导胆管癌细胞KMBC和Huh-28凋亡而引起肿瘤抑制作用。除此之外, Jiang等^[57]通过荧光定量PCR比较分析55对胆管癌患者癌与癌旁组织后发现circRNA-Cdr1as在肿瘤组织中表达明显高于肿瘤旁正常组织,并且同时发现circRNA-Cdr1as表达量相对较高的患者,其总体生存率较低,研究者通过多变量分析表明circRNA-Cdr1as可以作为判断胆管癌预后的独立生物学标志物。

3.3 circRNA与胆管癌的研究展望

目前已有的研究circRNA与肿瘤相关性的文章发现, circRNA可以通过调控Wnt通路与EMT进程而影响肿瘤的发生与发展^[58-59], 推测circRNA也可以通过上述两条途径对胆管癌的生物进程产生影响。虽然目前没有研究直接阐明胆管癌与circRNA之间存在相关性, 但可以相信通过深入研究那些参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡等过程的circRNA, circRNA与胆管癌相关性面纱终有一日会揭开, 同时对胆道肿瘤癌变机制的认识也将更加深刻。

4 ncRNA与胆管癌的临床与治疗

综上所述ncRNA在胆管癌细胞中可以通过影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、细胞周期、EMT进程和对化疗药物的耐药性等生物学行为从而影响胆管癌患者的病情进展与预后治疗。虽然目前手术切除是胆管癌治疗的唯一手段, 但随着研究的不断深入, 靶向治疗将会成为越来越有效的另一种治疗选择。通过研究ncRNA在胆管癌中的差异性表达从而绘制出与胆管癌相关的ncRNA表达谱, 这将在一定程度上帮助胆管癌的早期诊断。同时在基因水平上对这些ncRNA运用反义核苷酸技术使癌细胞中异常表达的基因或者蛋白质恢复正常表达也将有助于胆管癌的非手术治疗。

5 小结与展望

ncRNA在胆管癌的发生发展中扮演了非常重要的角色。它们通过参与调控肿瘤细胞基因的表达, 对胆管癌的发生、发展产生影响。同时也可以通过它们的表达水平对胆管癌患者的预后情

况作出预测。但目前的研究对于ncRNA影响胆管癌肿瘤细胞侵袭、转移和凋亡能力的机制尚不完全清晰。笔者预测这也将成为下一阶段学界对ncRNA与胆管癌相关性研究的又一热点。相信随着研究的深入, 对胆管癌的发病机制将会有更进一步的认识, 同时这也将为胆管癌的临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6):806-813.
- [2] Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(6):1215-1229. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
- [3] Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma[J]. *World J Surg*, 1995, 19(4):637-641.
- [4] Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(14):1273-1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
- [5] 王兴国. 肝内胆管癌的外科手术治疗[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(20):1681-1682.
Wang XG. Surgical resection experiences of hepatic hilar cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(20):1681-1682.
- [6] Isomoto H. Epigenetic alterations associated with cholangiocarcinoma (review)[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(2):227-232.
- [7] George J, Patel T. Noncoding RNA as therapeutic targets for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35(1):63-74. doi: 10.1055/s-0034-1397350.
- [8] Mattick JS. The functional genomics of noncoding RNA[J]. *Science*, 2005, 309(5740):1527-1528. doi: 10.1126/science.1117806.
- [9] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(Spec No 1):R17-29. doi: 10.1093/hmg/ddl046.
- [10] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3):155-159. doi: 10.1038/nrg2521.
- [11] Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):855-862.
- [12] 陈润生. 关于非编码RNA研究的一些思考[J]. *生命科学*, 2010, 22(7):594-597.
Chen RS. Some reflection on the non-coding RNA research[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2010, 22(7):594-597.

- [13] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(Suppl):245-254. doi: 10.1038/ng1089.
- [14] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.
- [15] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006):350-355. doi: 10.1038/nature02871.
- [16] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24):15524-15529. doi: 10.1073/pnas.242606799.
- [17] Chan SH, Wang LH. Regulation of cancer metastasis by microRNAs[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22:9. doi: 10.1186/s12929-015-0113-7.
- [18] Selaru FM, Olaru AV, Kan T, et al. MicroRNA-21 is overexpressed in human cholangiocarcinoma and regulates programmed cell death 4 and tissue inhibitor of metalloproteinase 3[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):1595-1601. doi: 10.1002/hep.22838.
- [19] Huang Q, Liu L, Liu CH, et al. MicroRNA-21 regulates the invasion and metastasis in cholangiocarcinoma and may be a potential biomarker for cancer prognosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2):829-834.
- [20] Si ML, Zhu S, Wu H, et al. miR-21-mediated tumor growth[J]. *Oncogene*, 2007, 26(1):2799-2803. doi: 10.1038/sj.onc.1210083.
- [21] Zhu S, Wu H, Wu F, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis[J]. *Cell Res*, 2008, 18(3):350-359. doi: 10.1038/cr.2008.24.
- [22] Hu C, Huang F, Deng G, et al. miR-31 promotes oncogenesis in intrahepatic cholangiocarcinoma cells via the direct suppression of RASA1[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(5):1265-1270. doi: 10.3892/etm.2013.1311.
- [23] Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, et al. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes[J]. *Oncogene*, 2008, 27(3):378-386.
- [24] Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(7):2113-2129. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.057.
- [25] Kawahigashi Y, Mishima T, Mizuguchi Y, et al. MicroRNA profiling of human intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines reveals biliary epithelial cell-specific microRNAs[J]. *J Nippon Med Sch*, 2009, 76(4):188-197.
- [26] Patel T. Extracellular vesicle noncoding RNA: new players in the diagnosis and pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3):782-784. doi: 10.1002/hep.27185.
- [27] Li L, Masica D, Ishida M, et al. Human bile contains MicroRNA-laden extracellular vesicles that can be used for cholangiocarcinoma diagnosis[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3):896-907. doi: 10.1002/hep.27050.
- [28] Zabron A, Frampton A, Krell J, et al. Biliary MicroRNA Markers in Bile Aid the Diagnosis of Cholangiocarcinoma at ERCP[J]. *Gut*, 2013, 62(Suppl 1):A80.
- [29] Peng F, Jiang J, Yu Y, et al. Direct targeting of SUZ12/ROCK2 by miR-200b/c inhibits cholangiocarcinoma tumorigenesis and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12):3092-3104. doi: 10.1038/bjc.2013.655.
- [30] Okamoto K, Miyoshi K, Murawaki Y. miR-29b, miR-205 and miR-221 enhance chemosensitivity to gemcitabine in HuH28 human cholangiocarcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77623. doi: 10.1371/journal.pone.0077623.
- [31] Chen L, Yan HX, Yang W, et al. The role of microRNA expression pattern in human intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2):358-369. doi: 10.1016/j.jhep.2008.09.015.
- [32] Silakit R, Loilome W, Yongvanit P, et al. Circulating miR-192 in liver fluke-associated cholangiocarcinoma patients: a prospective prognostic indicator[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(12):864-872. doi: 10.1002/jhbp.145.
- [33] Chen Y, Luo J, Tian R, et al. miR-373 Negatively Regulates Methyl-CpG-Binding Domain Protein 2 (MBD2) in Hilar Cholangiocarcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56(6):1693-1701. doi: 10.1007/s10620-010-1481-1.
- [34] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291):1071-1076. doi: 10.1038/nature08975.
- [35] Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future[J]. *Genetics*, 2013, 193(3):651-669. doi: 10.1534/genetics.112.146704.
- [36] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6):904-914. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
- [37] Ma SL, Li AJ, Hu ZY, et al. Co-expression of the carbamoyl-phosphate synthase 1 gene and its long non-coding RNA correlates with poor prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6):7915-7926. doi: 10.3892/mmr.2015.4435.
- [38] Jiang XM, Li ZL, Li JL, et al. LncRNA CCAT1 as the unfavorable prognostic biomarker for cholangiocarcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6):1242-1247.
- [39] Zhang S, Xiao J, Chai Y, et al. LncRNA-CCAT1 Promotes

- Migration, Invasion, and EMT in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Through Suppressing miR-152[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(11):3050-3058. doi: 10.1007/s10620-017-4759-8.
- [40] Wang WT, Ye H, Wei PP, et al. LncRNAs H19 and HULC, activated by oxidative stress, promote cell migration and invasion in cholangiocarcinoma through a ceRNA manner[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):117. doi: 10.1186/s13045-016-0348-0.
- [41] Xu Y, Wang Z, Jiang X, et al. Overexpression of long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis for cholangiocarcinoma and promotes cell migration and invasion by affecting epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:17-23. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.061.
- [42] Zhang C, Li JY, Tian FZ, et al. LncRNA NEAT1 Promotes Growth and Metastasis of Cholangiocarcinoma Cells[J]. *Oncol Res*, 2017. doi: 10.3727/096504017X15024935181289. [Epub ahead of print]
- [43] Shi X, Zhang H, Wang M, et al. LncRNA AFAP1-AS1 promotes growth and metastasis of cholangiocarcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58394-58404. doi: 10.18632/oncotarget.16880.
- [44] Wang J, Xie H, Ling Q, et al. Coding-noncoding gene expression in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Transl Res*, 2016, 168:107-121. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.007.
- [45] Tan X, Huang Z, Li X. Long Non-Coding RNA MALAT1 Interacts With miR-204 to Modulate Human Hilar Cholangiocarcinoma Proliferation, Migration, and Invasion by Targeting CXCR4[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11):3643-3653. doi: 10.1002/jcb.25862.
- [46] Wang C, Mao ZP, Wang L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes cholangiocarcinoma cell proliferation and invasion by activating PI3K/Akt pathway[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(5):725-731. doi: 10.4149/neo_2017_510.
- [47] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19(2):141-157. doi: 10.1261/rna.035667.112.
- [48] Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis[J]. *RNA Biol*, 2015, 12(4):381-388. doi: 10.1080/15476286.2015.1020271.
- [49] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):333-338. doi: 10.1038/nature11928.
- [50] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11215. doi: 10.1038/ncomms11215.
- [51] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(6):792-806. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.017.
- [52] Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs[J]. *RNA*, 2015, 21(2):172-179. doi: 10.1261/rna.048272.114.
- [53] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language?[J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.014.
- [54] Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(5):453-461. doi: 10.1038/nbt.2890.
- [55] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1):55-66. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.019.
- [56] Xu Y, Yao Y, Zhong X, et al. Downregulated circular RNA hsa_circ_0001649 regulates proliferation, migration and invasion in cholangiocarcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2):455-461. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.077.
- [57] Jiang XM, Li ZL, Li JL, et al. A novel prognostic biomarker for cholangiocarcinoma: circRNA Cdr1as[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2):365-371. doi: 10.26355/eurrev_201801_14182.
- [58] Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8):6001-6013. doi: 10.18632/oncotarget.3469.
- [59] Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs[J]. *Cell*, 2015, 160(6):1125-1134. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.014.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陈三韦, 黄强, 黄玫. 非编码RNA在胆管癌中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(8):1054-1061. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.016

Cite this article as: Chen SW, Huang Q, Huang M. Research progress of noncoding RNA in cholangiocarcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(8):1054-1061. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.08.016