



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.014
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.014
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(3):349-356.

· 文献综述 ·

长链非编码 RNA 在肝细胞性肝癌中的作用

周艳, 陈超, 杨竹林, 熊力

(中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南 长沙 410011)

摘要

肝细胞型肝癌(HCC)是常见的消化系统恶性肿瘤,也是与癌症相关死亡的第三大主要原因,目前缺乏有效的治疗手段。长链非编码RNA(lncRNA)是一种长度超过200个核苷酸的非编码转录本。目前,lncRNA被认为在HCC的增殖、凋亡、转移、耐药及肿瘤干细胞的调节起重要作用。笔者结合该领域的最新研究进展概述了lncRNA的概念、特点和作用模式及其在HCC的发生、发展中的作用,以及基于lncRNA治疗HCC的探索。作为HCC发生的重要调节剂,lncRNA有望作为HCC的诊断和治疗的潜在生物标志物和靶标。

关键词

癌,肝细胞;RNA,长链非编码;肿瘤干细胞;综述

中图分类号:R735.7

The role of long non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma

ZHOU Yan, CHEN Chao, YANG Zhulin, XIONG Li

(Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant tumor of digestive system, and the third leading cause of cancer-related death with no effective treatment available at present. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA molecules with a transcript length of more than 200 nt and lack a protein-coding ability. Currently, lncRNAs are considered to play important roles in proliferation, apoptosis, metastasis, drug resistance and cancer stem cells regulation of HCC. Combined with the latest research progress in this field, the authors address the concept, characteristics and action mode of lncRNAs and their actions in the occurrence and development of HCC, and the exploration of lncRNA-based treatment of HCC. As an important regulator of HCC, lncRNAs are promising biomarkers and targets for the diagnosis and treatment of HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; RNA, Long Noncoding; Neoplastic Stem Cells; Review

CLC number: R735.7

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81773293; 81970569); 湖南省交通运输厅科技进步与创新计划资助项目[湘交科教[2018]234号(201835)]; 湖南省科技厅重点研发基金资助项目(2015GK3117); 湖南省中医药研究基金资助项目(201869; 2011951); 湖南省发展和改革委员会创新研发项目[湘发改投资(2019)875号]; 中南大学新型冠状病毒肺炎防控首批应急资助项目[13400(160260007)]。

收稿日期: 2020-09-24; **修订日期:** 2021-01-23。

作者简介: 周艳, 中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究(陈超为共同第一作者)。

通信作者: 熊力, Email: lixionghn@csu.edu.cn; 杨竹林, Email: yangzhulin8@sina.com

原发性肝癌 (primary hepatic carcinoma, PHC) 是消化道系统的恶性肿瘤, 起源于肝脏的上皮组织, 发病率和病死率高, 其病死率仅次于肺癌。PHC 是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率位于恶性肿瘤第六位且逐年上升^[1]。PHC 按照组织病理分型又可分为肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管细胞性肝癌 (cholangiocarcinoma, CC) 及混合型肝癌, 其中 HCC 最为多见, 占 90% 左右。目前认为, 我国 HCC 发生的最主要的危险因素就是 HBV 的慢性持续性感染^[2]。近几年来 HCC 的治疗方式如: 手术根治切除、生物靶向治疗、免疫治疗、放疗、化疗、中医理疗等手段都有新进展, 并呈现出多方法联合的多学科综合治疗模式^[3]。HCC 早期症状较为隐匿, 一旦出现临床症状大多已属于晚期, 此时进行手术切除等治疗收效甚微。因此, 迫切需要找到比传统方法和靶标对 HCC 的早期诊断和治疗更有效的新型生物标志物和靶标。lncRNA 可在 HCC 组织中特异表达, 参与肝脏肿瘤细胞的生长、侵袭、迁移、上皮间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 等生物学行为。这提示 lncRNA 在 HCC 组织失调中具有重要功能, 并提示他们可能是 HCC 诊断和治疗的新型生物标志物^[4]。

笔者综述概述 lncRNA 概念和特点及其在 HCC 中的异常表达情况, 介绍了其在增殖、转移、耐药和肿瘤干细胞方面参与 HCC 发生、发展过程, 分析了其作为 HCC 诊断和治疗潜在生物标志物和靶标的重要依据, 提示了 lncRNA 在 HCC 的未来临床应用中拥有巨大的潜力。

1 lncRNA

1.1 lncRNA 概念和特点

长链非编码 RNA (lncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸的无蛋白质编码能力的转录本, 近发现 lncRNA 可在人类基因组广泛转录。许多研究表明 lncRNA 参与癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移、转移和上皮间质转化等多个生物学过程^[5-7], 其在 HCC 的发生、发展中也起重要作用^[8]。在过去的 10 年中, lncRNA 已经成为一种重要的分子分类, 在基因组的调控和转录后调控中发挥关键作用。lncRNA 与 mRNA 最显著的区别在于它们具有发育阶段的组织

和细胞特异度表达, 这一特性是它们作为潜在功能调控分子不易被发现和识别的主要困难之一。此外, 随着越来越多的 lncRNA 被赋予生物学功能, lncRNA 作为具有巨大潜力的生物标志物, 也用于开发靶向治疗药物的研究^[9]。

lncRNA 的表达通常具有组织和细胞的特异度, 近年来的研究^[10]表明 lncRNA 表达的特异度高于蛋白质编码转录本的表达特异度: 一半的 lncRNA 基因在不到一半的测试组织类型中表达, 而蛋白质编码基因在不同的组织类型中更频繁地表达。另一方面, lncRNA 的表达是高度动态的, lncRNA 不仅表现出细胞类型的特异度, 而且它们的表达高度依赖于环境和时间。即使是在控制良好的系统, 不同的处理和条件对细胞转录组的影响可能也很大, 这突出了转录组的动态性质, 并反对稳态基因表达的假设。然而, 细胞的 lncRNA 表达通常是比较低的, 尽管在各种系统中对 lncRNA 的理解和识别方面取得了进展, 但用常规的测序方法仍然很难检测到 lncRNA^[10], 目前 lncRNA 低水平的表达被认为是由于细胞特异度造成的。并且由于其表达和作用的高度动态性质, 大多数现有的转录组学研究技术缺乏明确探测 lncRNA 表达的能力。实际上, 目前的全转录组测序方法仍缺乏探测 lncRNA 表达的动态范围^[11], 研究人员正在转向更深入的测序或新兴的互补技术来解决这一局限。

1.2 lncRNA 的作用模式

lncRNA 通过信号 (signal)、诱饵 (decoy)、导向 (guide) 和支架 (scaffold) 四大类作用模式来对信号通路以及转录因子进行调控, 进而影响细胞的生物学行为^[12]。(1) 信号作用模式: 是 lncRNA 作为分子信号来调节转录, 以响应各种刺激。(2) 诱饵作用模式: lncRNA 通过呈现“诱饵”结合位点隔离调控因子 (包括转录因子、催化蛋白、较大染色质修饰复合物的亚基以及 miRNA 来调控下游的基因转录。(3) 导向作用模式: 导向类 lncRNA 与核糖核蛋白 (RNP) 相互作用, 并将其引导至特定的靶基因来介导转录调控作用。(4) 支架作用模式: 来自支架类 lncRNA 的转录本通过提供组装多组分复合体的平台发挥结构作用, 例如 RNP 复合体。一旦复合体完全组装, 就可以根据存在的蛋白质和 RNA 的性质进行转录

激活或抑制。在细胞机体中,当多条信号通路同时被激活,这些下游的效应分子可以结合到同一条lncRNA分子上,实现不同信号通路之间的信息交汇和整合,有利于机体迅速地对外界信号和刺激产生反馈和调节。另外物种间lncRNA序列保守性差,但这也反映了lncRNA的高进化活性,而且lncRNA在复制过程中可以保持端粒的稳定性,从而参与染色体稳态的调节。因此,lncRNA的多样作用模式反映了研究和阐明lncRNA功能的复杂性。

研究^[13-14]表明,lncRNA可充当竞争性内源RNA(ceRNA)结合miRNA发挥分子海绵作用,干扰miRNA对靶基因的影响。许多lncRNA通过这种方式参与肿瘤的发生、发展过程^[15]。另外lncRNA还多种方式调控基因表达,如;染色质重塑,染色质相互作用和天然反义转录本(NAT)等。

2 lncRNA在HCC中的作用

2.1 lncRNA调控HCC细胞的增殖

近年来的研究发现lncRNA是调控肿瘤细胞增殖的重要调节因子。lnc-POU3F3(也称为LNC01158)位于人类Chr2q12.1,具有747 bp的转录本,是哺乳动物体外存在的一小类lncRNA直向同源物^[16]。研究^[17]表明,HCC组织和细胞相较于正常肝脏组织和细胞,HCC组织和细胞的lnc-POU3F3含量显著增加。lnc-POU3F3水平与临床分期和肿瘤大小呈正相关。此外,lnc-POU3F3的高表达是肝细胞癌患者的独立预后因素。使用MTT测定法^[17]发现敲低lnc-POU3F3的表达显著地抑制HCC细胞的增殖,反之提高lnc-POU3F3的表达明显地促进HCC的增殖。进一步的研究^[17]发现lnc-POU3F3的表达与HCC组织中POU3F3 mRNA和蛋白表达呈负相关;也能对HCC细胞的POU3F3 mRNA和蛋白表达产生负调控作用。因此,lnc-POU3F3可能负调节POU3F3来介导HCC的增殖。此外,Lietal揭示了在胶质瘤中,lnc-POU3F3的上调促进肿瘤细胞增殖和克隆形成能力及体外形成集落和体内形成小动脉^[18-19]。总之,lnc-POU3F3在HCC组织和细胞中过表达,并与临床分期、肿瘤大小和总体存活密切相关。在作用机制上,lncPOU3F3通过调节POU3F3的表达,后者作为肿瘤启动子介导HCC细胞的增殖^[17]。

另一方面,lncRNA能与DNA,RNA和蛋白质相互作用,继而通过调控网络发挥调节HCC细胞的作用^[20-21]。研究^[20]发现ASLNC02525在癌组织和细胞中的表达高于癌旁组织和正常肝上皮细胞。通过RNAi敲除HepG2,QGY-7701和SMMC-7721细胞中的ASLNC02525,结果表明ASLNC02525敲低能显著地抑制了这些细胞的增殖能力。

HCC细胞中lncRNA-CRNDE的表达水平增加,并且lncRNA-CRNDE在体外提高HCC细胞的增殖能力;此外,lncRNA-CRNDE通过海绵吸附作用负性调节miR-384,继而促进HCC的肿瘤发生;NF- κ B转录因子可通过肝损伤期间所激活的炎症反应通路参与癌症的发展,PI3K-Akt信号通路被认为是肿瘤发生的关键原因,并且在癌细胞生长,存活和增殖中起主要作用;进一步的研究发现lncRNA-CRNDE通过下调miR-384,后者负性调节NF- κ B/Akt信号通路,继而调节HCC细胞的增殖能力^[22]。

有研究^[23]发现,lncRNA SPRY4-IT1的表达在HCC组织中明显高于非肿瘤组织。且SPRY4-IT1的表达与TNM分期和患者预后密切相关。体外实验证实SPRY4-IT1能提高HCC细胞的体外克隆形成能力,敲低SPRY4-IT1会抑制HCC细胞的增殖和克隆形成能力。进一步的研究发现,SPRY4-IT1敲低会诱导HCC细胞循环阻滞和诱导细胞凋亡^[24]。

2.2 lncRNA调控HCC细胞的侵袭和转移

侵袭与转移是HCC作为恶性肿瘤重要的生物学行为,频繁的复发和转移是HCC患者预后差的主要原因。HCC一旦发生其他脏器的转移则明显影响预后,术后的生存率也随之降低,在HCC导致死亡的病例中,肿瘤所引起的侵袭、转移和术后复发是患者死亡的最重要的原因。

lncRNA是新近研究的HCC转移的重要调控因子。lnc-POU3F3通过负调节POU3F3以介导HCC细胞的迁移和侵袭。细胞转移和侵袭实验证实抑制lnc-POU3F3能够明显降低转移细胞数量和降低细胞侵袭能力^[18]。在肝癌组织和细胞均表现出高水平的ASLNC02525和hsa-miRNA-489-3p,沉默ASLNC02525可抑制HCC细胞的增殖和侵袭^[20]。SPRY4-IT1敲低抑制HCC细胞系中的细胞增殖,集落形成,细胞侵袭和迁移^[24-25]。陈占军等^[26]发现下调linc00261的表达可促进HCC细胞株MHCC-LM3

和SNU-449的迁移和侵袭能力,对细胞增殖无明显影响,linc00261低表达患者术后无瘤生存时间明显短于linc00261高表达的患者。

肝炎病毒尤其是乙型肝炎病毒是HCC发生的重要危险因素。有趣的是,研究^[27-28]发现lncRNA介导了乙型肝炎病毒诱导的HCC转移。相较正常组织,lncRNA MALAT1在HCC组织中表达明显上升,且lncRNA MALAT1的表达与HBx(乙肝病毒X蛋白)的表达呈正相关。构建过表达HBx的HCC细胞模型,发现MALAT1的表达量也显著上调^[27]。由于lncRNA可以通过直接、间接或表观遗传方式调节下游基因的表达,HBx诱导的lncRNA MALAT1上调怎样影响下游基因表达呢?之前的研究表明lncRNA MALAT1可以调节多种下游基因,包括CD133^[29],miR-23c^[30]和LTBP3^[31]。研究人员将注意放在LTBP3上,已有研究^[27]发现lncRNA MALAT1可以正调节间充质干细胞中LTBP3的转录。在多株HCC细胞中,过表达lncRNA MALAT1可以显著上调LTBP3的表达,而后者能诱导HCC细胞的生长和转移。

此外,lncRNA SBF2-AS1在HCC转移中的作用也得到了研究和证实。研究^[32]发现,可以通过敲低SBF2-AS1来抑制HCC细胞的增殖、迁移和侵袭。临床数据进一步揭示SBF2-AS1的高表达与HCC的淋巴结转移密切相关。研究者将SBF2-AS1促进HCC转移的潜在机制研究集中在上皮-间质转化(EMT)信号通路上。EMT首先被认为是早期胚胎形态发生的中心分化过程。它是一种协调的分子和细胞变化,定义为细胞-细胞黏附,顶端-基底外侧极性和上皮标志物的减少,以及获得运动性,梭形细胞形状和间充质标志物。EMT细胞具有增强的迁移和侵袭表型,负责降解周围基质并穿透局部组织和血液或淋巴管,从而引导通向内渗的途径,EMT是癌症侵袭的关键因素。已有的研究证实lncRNA可以调控肿瘤细胞的EMT途径,包括lncRNA XIST^[33],lncRNA PCAT-1^[34]和lncRNA FOXD2-AS1^[35]。研究者^[36]发现下调SBF2AS1的表达水平可以显著影响某些EMT相关因子的表达:E-钙黏蛋白表达增加,而纤维连接蛋白和波形蛋白表达减少。因此,SBF2-AS1通过参与调节EMT途径,也就是促进间质表型而抑制表皮表型来发挥其促进HCC转移的功能^[32]。

lncRNA CCAL在HCC组织中高度表达,而且lncRNA CCAL高表达与肿瘤转移及TNM分期呈正相关,提示lncRNA CCAL也参与HCC的转移过程^[37]。体外实验表明,敲低lncRNA CCAL可以明显抑制HCC细胞的侵袭和增殖并且可以促进细胞凋亡。进一步研究^[37]证实HCC细胞高表达lncRNA CCAL是由于其启动子区域组蛋白H3的高甲基化和去乙酰化造成;在下游调控上,lncRNA CCAL通过调节AP-2 α 的表达和促进Wnt/ β -catenin通路促进HCC的发展和转移。

2.3 lncRNA 调控 HCC 对治疗的反应

目前HCC的临床治疗面临巨大瓶颈问题:大多数患者在诊断时已经丧失了手术治疗时机,因此内科治疗是这些患者的主要选择;而目前的治疗方案中,中晚期HCC患者主要的治疗方式依然是化疗。但是,化疗药物的毒副作用大,并且容易形成治疗耐受或多药抗药性(multidrug resistance,MDR),从而影响化疗药物的疗效。因此,化疗药物的局限在于:一是大多数药物没有癌细胞/癌组织靶向性,或者脱靶效应明显;二是这些药物不能有效地避免MDR的形成。以上原因造成目前药物治疗肝癌效果较差、毒性巨大的临床化疗特征,导致HCC患者的临床治愈率(即临床标准的生存期)低下和短期病死率的居高不下^[38]。

新近的研究^[39]发现lncRNA也是治疗HCC耐受的重要机制之一。先前的研究发现TGF β 降低了HCC细胞对索拉非尼或多柔比星的敏感度,然而其内在的机制还缺乏足够研究。Takahashi等^[40]的研究发现TGF β 能够改变HCC细胞外泌体的lncRNA表达。其中lncRNA-ROR(lnc-ROR),一种应激反应性lncRNA在HCC细胞中高表达,并富集在肿瘤细胞的外泌体中。肝癌细胞来源的外泌体孵育肝癌细胞,增加受体细胞lnc-ROR的表达并减少了受体细胞化疗诱导的细胞死亡。索拉非尼能增加肿瘤细胞和外泌体的lnc-ROR表达,而敲低lnc-ROR可增加化疗诱导的细胞凋亡和细胞毒性。更加重要的是,敲低lnc-ROR能够降低CD133⁺的肿瘤起始细胞对治疗的抗性。因此,外泌体lncRNA通过促进肿瘤细胞间的耐受机制发挥降低HCC细胞化疗敏感度的作用^[41]。

lncRNA除了直接调控HCC细胞对治疗的反

应,也能通过影响化学或生物因素调控HCC的发生。lncRNA MALAT1参与亚硝酸盐诱导的肝细胞恶性转化。研究^[42]发现缺氧诱导的MALAT1上调是亚硝酸盐引起的肝细胞的糖酵解,乳酸生成和葡萄糖消耗的影响所必不可少的;进一步研究表明通过敲低MALAT1能抑制糖酵解基因HK-2, Eno-1和Glut-4的表达,表明在肝细胞恶性转化中,该lncRNA参与亚硝酸盐诱导的Warburg效应的调节。

黄曲霉毒素B1(AFB1)处理导致肝组织中lncRNA表达的广泛变化,且lncRNA在AFB1致癌组和抗性组中分别出现了差异表达。蛋白质编码和lncRNA基因表达之间相关关系的聚类分析发现,大量lncRNA仅在AFB1的HCC变样本中高表达,协同上调了大量与癌症相关的蛋白质编码基因,包括细胞周期、程序性细胞死亡和DNA修复相关基因;另一方面,AFB1暴露也导致了AFB1耐药基因表达(蛋白编码和lncRNA)上调,这与AFB1诱导肝细胞癌变完全不同^[43]。

因此,这些研究表明lncRNA既在化学和生物致HCC发生过程中起到重要作用,也是HCC对抗各种治疗反应的重要拮抗因子之一。

2.4 lncRNA 调控 HCC 肿瘤干细胞(CSC)的生物活性

CSC是一类具有肿瘤发生,多向分化潜能和自我更新能力的肿瘤细胞亚群,这部分细胞虽仅占少部分,但在肿瘤发生、发展中发挥重要作用。与其他干细胞类似,肿瘤干细胞除了具有对称分裂的能力外,还具有不对称分裂的能力。在增殖过程中,通过不均一分裂这一方式,CSC分裂成2个子细胞,一个复制母细胞的完整基因组,另一个则具有较少的干性特征。由于这种不对称分裂特点,CSC具有自我更新和引发肿瘤的能力。不对称分裂和自我更新的特性使CSC维持其细胞数目稳定并产生CSC及其不同分化的后代组成的肿瘤。

lncRNA-Pvt1是一种癌胚RNA,被发现在多种实体肿瘤(如子宫颈癌,胃癌,结直肠癌,食道癌,胰腺癌)中表达并且具有致癌作用。研究^[44]发现,HCC组织中lncRNA-hPVT1表达上调,而具有较高lncRNA-hPVT1表达的患者临床预后较差。Xu等^[45]发现,敲低lncRNA-hPVT1可显著抑制HCC细胞增殖,迁移和侵袭,并且诱导细胞凋亡。在HCC的发展过程中,体内和体外研究均表明,

lncPVT1可通过稳定被称为核仁蛋白(NOP2)的RNA结合蛋白来促进HCC细胞的增殖和干细胞样特征的获得^[46]。

lnc-BRM在HCC组织和肝癌干细胞中高度表达,且lnc-BRM是肝癌干细胞维持自我更新和肿瘤起始能力所必需的。lnc-BRM协同BRM启动BRG1/BRM转换,BRG1嵌入的BAF复合物触发YAP1信号传导的激活;此外,lnc-BRM与YAP1信号传导靶标的表达水平与肝癌患者的肿瘤严重程度正相关。因此,lncBRM和YAP1信号途径可以作为HCC诊断的生物标志物和潜在治疗靶标^[47]。

干扰lnc-DILC可以显著促进肝癌干细胞的扩增,促进肿瘤发生和进展,而lnc-DILC的过表达显著地抑制肝癌干细胞的扩增。机制上,lnc-DILC介导了TNF- α /NF- κ B信号传导和自分泌IL-6/STAT3级联反应之间的交联,从而将炎症与肝癌干细胞的扩增联系起来;临床证据发现HCC的lnc-DILC表达量明显下调,因此lnc-DILC可能是一种潜在的肿瘤早期复发和恶性生物活性的标志物^[48]。

3 基于 lncRNA 治疗 HCC 的探索

如上所述,许多lncRNA在HCC中异常表达,并且参与调控了其发生、发展和治疗反应等过程。它们表达的紊乱贯穿了HCC的整个生物过程,因此探索某些特异度的lncRNA可以为HCC的诊断和治疗提供新的方向。

在lncRNA的改变与疾病状态相关的环境中,lncRNA可以作为治疗靶点或者疾病诊断的生物标记物^[49]。Xie等^[50]发现HULC在HCC中高表达,并且其在血浆中检测率也远高于正常人群,这表明HULC可以作为诊断HCC的新型生物标志物。此外,Chao等^[51]也发现lncRNA-D16366对HCC有中等的特异度(84.6%)和灵敏度(65.5%),证明了lncRNA-D16366对诊断HCC有较高价值。由于lncRNA参与肿瘤抑制或肿瘤发生的过程,所以lncRNA的识别为开发基于靶向lncRNA的癌症新治疗提供了机会^[52]。

由于lncRNA表现出对各种细胞组分的动态结合能力,而小分子可掩盖lncRNA的结合位点并阻止与其结合配偶体或拮抗寡核苷酸序列的结合,

以破坏与疾病相关的lncRNA中功能改变相关的相互作用^[49]。例如, SiRNA便可通过抑制被认为是HCC危险因素的热休克蛋白1,降低HCC细胞的生存和侵袭能力,所以一些小分子和寡核苷酸也可用于干扰lncRNA而治疗肿瘤。

合成模拟的用途正在发展,并且具有作为阻止靶基因转录或恢复其功能的诱饵的能力^[49]。目前已经广泛研究了使用合成纳米颗粒来递送生物活性构建体。另一种方法则使用细胞外囊泡,这是一种参与细胞间通讯的生物衍生粒子,并且可以与RNA基因一起包装以进行成功的靶向治疗^[53]。

lncRNA在鉴别耐药表型中所起的作用越来越受到重视,现在已经认识到了几种治疗耐药的机制^[49],这些包括lncRNA参与抑制细胞途径,药物转运蛋白表达和消除,细胞凋亡致敏,DNA修复和细胞周期进展以及细胞外囊泡介导的细胞间通讯。一些lncRNA具有通过调节DNA损伤应答途径使化疗耐药癌细胞对顺铂等治疗药物重新敏感的能力^[49],例如一种新的lncRNA, lincRNA-ROR参与介导人肝细胞的化疗耐药。有趣的是,这种lncRNA在来自HCC肿瘤细胞的细胞外囊泡中高度富集,并通过调节TGF β (肿瘤生长因子- β)的水平引起lincRNA-ROR表达增加并减少受体细胞中化疗所致的细胞死亡^[53]。

尽管体外研究可能在lncRNA功能及其作为治疗靶点的应用方面提供有希望的结果,但体内验证极具挑战性并且需要在各种水平上进行优化的^[49]。lncRNA在不同物种间的保守性很差,可能会混淆对动物研究数据的解释。人类对作用机制的理解尚不清楚,许多耐人寻味的问题仍未得到解答,例如染色质重塑复合物的招募标准,lncRNA的结合对象是否恒定,环境、定位或相关疾病状态对lncRNA表达和功能是否影响。随着lncRNA研究的进展,解决这些挑战和难题将为lncRNA基于人类癌症和其他疾病的靶向新型治疗策略的开发提供机会。

综上所述,lncRNA在HCC的多个方面发挥重要作用,参与调控了HCC的增殖、凋亡、转移和耐受治疗,以及CSC的功能,并影响着HCC的TNM分期与预后。针对HCC的lncRNA的研究可以为临床早期诊断,判断治疗预后以及为HCC的治疗提供新的作用靶点。因此基于HCC的lncRNA的研究可以为临床诊断和治疗HCC提供新的出路。此外

lncRNA也参与胆管细胞癌和转移性肝癌的发生发展,也有潜力作为其治疗靶点和诊断的新型生物标志物。但仍需要进行大规模临床研究以进一步验证它们的功效,也需要更多的研究来探索可能作为HCC诊断和治疗的更特异度和敏感度标志物lncRNA。

参考文献

- [1] 甘园园,何晓琴,徐细明.长链非编码RNA与肝癌的关系及其研究进展[J].中国医药导报,2016,13(31):49-52.
Gan YY, He XQ, Xu XM. Relationship between lncRNA and hepatocellular carcinoma and its research progress[J]. China Medical Herald, 2016, 13(31):49-52.
- [2] 吕桂帅,陈磊,王红阳.我国肝癌研究的现状与前景[J].生命科学,2015,27(3):237-248. doi:10.13376/j.cbbs/2015034.
Lu GS, Chen L, Wang HY. Research progress and prospect of liver cancer in China[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2015, 27(3):237-248. doi:10.13376/j.cbbs/2015034.
- [3] 王小霞,其其格.原发性肝癌治疗的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(96):52-53. doi:10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.027.
Wang XX, Qi QG. Research Progress in the Treatment of Primary Liver Cancer[J]. World Latest Medicine Information(Electronic Version), 2019, 19(96):52-53. doi:10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.96.027.
- [4] Chi Y, Wang D, Wang J, et al. Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Cancers[J]. Cells, 2019, 8(9):1015. doi: 10.3390/cells8091015.
- [5] Peng F, Wang R, Zhang Y, et al. Differential expression analysis at the individual level reveals a lncRNA prognostic signature for lung adenocarcinoma[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1):98. doi: 10.1186/s12943-017-0666-z.
- [6] Xu Y, Zhang X, Hu X, et al. The effects of lncRNA MALAT1 on proliferation, invasion and migration in colorectal cancer through regulating SOX9[J]. Mol Med, 2018, 24(1):52. doi: 10.1186/s10020-018-0050-5.
- [7] Liu M, Zhang H, Li Y, et al. HOTAIR, a long noncoding RNA, is a marker of abnormal cell cycle regulation in lung cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(9):2717-2733. doi: 10.1111/cas.13745.
- [8] Zhang Z, Wang S, Liu Y, et al. Low lncRNA ZNF385DAS2 expression and its prognostic significance in liver cancer[J]. Oncol Rep, 2019, 42(3):1110-1124. doi:10.3892/or.2019.7238.
- [9] Gloss BS, Dinger ME. The specificity of long noncoding RNA expression[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1):16-22. doi:

- 10.1016/j.bbagr.2015.08.005.
- [10] Dvinge H, Ries RE, Ilagan JO, et al. Sample processing obscures cancer-specific alterations in leukemic transcriptomes.[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47):16802–16807. doi: 10.1073/pnas.1413374111.
- [11] Sims D, Sudbery I, Illott NE, et al. Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(2):121–132. doi: 10.1038/nrg3642.
- [12] 农雯雄, 周宇, 袁晟光. 长链非编码RNA在肝细胞癌中的研究进展[J]. *华夏医学*, 2020, 33(1):175–179. doi:10.19296/j.cnki.1008-2409.2020-01-049.
- Nong WX, Zhou Y, Yuan SG. Progress of long non-coding RNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Medicinæ Sinica*, 2020, 33(1):175–179. doi:10.19296/j.cnki.1008-2409.2020-01-049.
- [13] Yu W, Sun Z, Yang L, et al. lncRNA PTAR promotes NSCLC cell proliferation, migration and invasion by sponging microRNA101[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5):4168–4174. doi:10.3892/mmr.2019.10646.
- [14] 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.
- [15] Tam C, Wong JH, Tsui SKW, et al. LncRNAs with miRNAs in regulation of gastric, liver, and colorectal cancers: updates in recent years[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(12):4649–4677. doi:10.1007/s00253-019-09837-5.
- [16] Sauvageau M, Goff LA, Lodato S, et al. Multiple knockout mouse models reveal lincRNAs are required for life and brain development[J]. *Elife*, 2013, 2:e1749. doi:10.7554/eLife.01749.
- [17] Li Y, Li Y, Wang D, et al. Linc-POU3F3 is overexpressed in hepatocellular carcinoma and regulates cell proliferation, migration and invasion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:683–689. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.006.
- [18] Guo H, Wu L, Yang Q, et al. Functional linc-POU3F3 is overexpressed and contributes to tumorigenesis in glioma[J]. *Gene*, 2015, 554(1):114–119. doi:10.1016/j.gene.2014.10.038.
- [19] Lang HL, Hu GW, Chen Y, et al. Glioma cells promote angiogenesis through the release of exosomes containing long non-coding RNA POU3F3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):959–972.
- [20] Chen Z, Xu D, Zhang T. Inhibition of proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by lncRNA-ASLNC02525 silencing and the mechanism[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(3):851–858. doi:10.3892/ijo.2017.4069.
- [21] Huang Z, Zhou JK, Peng Y, et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):77. doi:10.1186/s12943-020-01188-4.
- [22] Chen Z, Yu C, Zhan L, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatic carcinoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-384[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10):2299–2309.
- [23] Jing W, Gao S, Zhu M, et al. Potential diagnostic value of lncRNA SPRY4-IT1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2):1085–1092. doi:10.3892/or.2016.4859.
- [24] Zhou M, Zhang XY, Yu X. Overexpression of the long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes tumor cell proliferation and invasion by activating EZH2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85:348–354. doi:10.1016/j.biopha.2016.11.035.
- [25] Yu G, Lin J, Liu C, et al. Long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes development of hepatic cellular carcinoma by interacting with ERRalpha and predicts poor prognosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17176. doi: 10.1038/s41598-017-16781-9.
- [26] 陈占军, 相乐阳, 黄毓, 等. 长链非编码RNA linc00261在肝细胞癌中的表达及意义[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(10):1179–1186. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2018.10.05.
- Chen ZJ, Xiang LY, Huang Y, et al. Expression of long noncoding RNA linc00261 in hepatocellular carcinoma and its association with postoperative outcomes[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2018, 38(10):1179–1186. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2018.10.05.
- [27] Hou Z, Xu X, Fu X, et al. HBx-related long non-coding RNA MALAT1 promotes cell metastasis via up-regulating LTBP3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(4):845–856.
- [28] Chen T, Pei J, Wang J, et al. HBx-related long non-coding RNA 01152 promotes cell proliferation and survival by IL-23 in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108877. doi:10.1016/j.biopha.2019.108877.
- [29] Latorre E, Carelli S, Raimondi I, et al. The Ribonucleic Complex HuR-MALAT1 Represses CD133 Expression and Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(9):2626–2636. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-2018.
- [30] Li X, Zeng L, Cao C, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates renal tubular epithelial pyroptosis by modulated miR-23c targeting of ELAVL1 in diabetic nephropathy[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 350(2):327–335. doi:10.1016/j.yexcr.2016.12.006.
- [31] Li B, Chen P, Qu J, et al. Activation of LTBP3 gene by a long noncoding RNA (lncRNA) MALAT1 transcript in mesenchymal stem cells from multiple myeloma[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42):29365–29375. doi:10.1074/jbc.M114.572693.
- [32] Zhang YT, Li BP, Zhang B, et al. LncRNA SBF2-AS1 promotes hepatocellular carcinoma metastasis by regulating EMT and predicts unfavorable prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,

- 2018, 22(19):6333–6341. doi:10.26355/eurev_201810_16044.
- [33] Chang S, Chen B, Wang X, et al. Long non-coding RNA XIST regulates PTEN expression by sponging miR-181a and promotes hepatocellular carcinoma progression[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):248. doi:10.1186/s12885-017-3216-6.
- [34] Bi M, Yu H, Huang B, et al. Long non-coding RNA PCAT-1 over-expression promotes proliferation and metastasis in gastric cancer cells through regulating CDKN1A[J]. *Gene*, 2017, 626:337–343. doi:10.1016/j.gene.2017.05.049.
- [35] Yang X, Duan B, Zhou X. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 functions as a tumor promoter in colorectal cancer by regulating EMT and Notch signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16):3586–3591.
- [36] Zhang Q, Pan X, You D. Overexpression of long non-coding RNA SBF2-AS1 promotes cell progression in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by repressing miR-494 to up-regulate PFN2 expression[J]. *Biol Open*, 2020, doi:10.1242/bio.048793. [Online ahead of print]
- [37] Liu Y, Yang Y, Wang T, et al. Long non-coding RNA CCAL promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating AP-2alpha and Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109:424–434. doi:10.1016/j.ijbiomac.2017.12.110.
- [38] 马妮. 新型多肽—阿霉素-miR-脂质体肝癌靶向治疗及抗耐药性效应[D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- Ma N. Targeted therapy for liver cancer and anti-drug-resistance effect of the novel polypeptide—adriamycin-miR-liposome[D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2018.
- [39] Han S, Han B, Li Z, et al. Downregulation of long noncoding RNA CRNDE suppresses drug resistance of liver cancer cells by increasing microRNA-33a expression and decreasing HMGA2 expression[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(19):2524–2537. doi:10.1080/15384101.2019.1652035.
- [40] Takahashi N, Takahashi K, Kobayashi M, et al. Constitutively high-level expression of TGFbeta isoforms in cord blood and its relationship to perinatal findings[J]. *Cytokine*, 2015, 73(1):101–107. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.024.
- [41] Takahashi K, Yan IK, Kogure T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2014, 4:458–467. DOI:10.1016/j.fob.2014.04.007.
- [42] Luo F, Liu X, Ling M, et al. The lncRNA MALAT1, acting through HIF-1alpha stabilization, enhances arsenite-induced glycolysis in human hepatic L-02 cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(9):1685–1695. doi:10.1016/j.bbdis.2016.06.004.
- [43] Shi J, He J, Lin J, et al. Distinct response of the hepatic transcriptome to Aflatoxin B1 induced hepatocellular carcinogenesis and resistance in rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31898. doi:10.1038/srep31898.
- [44] Ding H, Liu J, Liu B, et al. Long noncoding RNA PVT1 inhibits interferon-alpha mediated therapy for hepatocellular carcinoma cells by interacting with signal transducer and activator of transcription 1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(4):973–980. doi:10.1016/j.bbrc.2018.04.219.
- [45] Xu Y, Luo X, He W, et al. Long Non-Coding RNA PVT1/miR-150/HIG2 Axis Regulates the Proliferation, Invasion and the Balance of Iron Metabolism of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4):1403–1419. doi:10.1159/000493445.
- [46] Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4):1278–1290. doi:10.1002/hep.27239.
- [47] Zhu P, Wang Y, Wu J, et al. LncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13608. doi:10.1038/ncomms13608.
- [48] Wang X, Sun W, Shen W, et al. Long non-coding RNA DILC regulates liver cancer stem cells via IL-6/STAT3 axis[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1283–1294. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.019.
- [49] Parasramka MA, Maji S, Matsuda A, et al. Long non-coding RNAs as novel targets for therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 161:67–78. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.03.004.
- [50] Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:136106. doi:10.1155/2013/136106.
- [51] Chao Y, Zhou D. lncRNA-D16366 Is a Potential Biomarker for Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:6581–6586. doi:10.12659/MSM.915100.
- [52] Pan X, Zheng G, Gao C. LncRNA PVT1: a Novel Therapeutic Target for Cancers[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(5):655–662. doi:10.7754/Clin.Lab.2018.171216.
- [53] Kimura T, Aikata H, Takahashi S, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(4):378–386. doi: 10.1111/hepr.12359.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 周艳, 陈超, 杨竹林, 等. 长链非编码RNA在肝细胞性肝癌中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):349–356. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.014

Cite this article as: Zhou Y, Chen C, Yang ZL, et al. The role of long non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(3):349–356. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.014