

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在前列腺癌中的研究进展^{*}

郑江婷,寸淑娥 综述,王玉明[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院检验科,云南 昆明 650101)

[摘 要] 前列腺癌(Pca)是一种类固醇激素依赖的癌症,早期临床表现相对隐匿,不易诊断,中晚期常伴远处转移,预后极差。目前,临床上仍缺乏特异性的肿瘤标志物,难以有效地监测肿瘤的发生发展、耐药、诊断及有效的预后评估,致使临床治疗效果不佳。大量研究表明,长链非编码 RNA(LncRNA)作为关键的调节因子,在 Pca 的发生发展、耐药和预后评估等方面发挥着重要的作用。因此,深入探讨 LncRNA 在 Pca 中的作用及其临床应用是十分有必要的,为 Pca 的诊断及其靶向治疗提供新的视角。

[关键词] 前列腺癌; 长链非编码 RNA; 生物标记物; 诊断; 耐药; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.023 **中图法分类号:**R697+.3

文章编号:1009-5519(2023)11-1910-07 **文献标识码:**A

Research Progress of long non-coding RNA in prostate cancer^{*}

ZHENG Jiangting, CUN Shue, WANG Yuming[△]

(Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China)

[Abstract] Prostate cancer (Pca) is a kind of steroid hormone-dependent cancer. Its early clinical manifestations are relatively insidious, and difficult to diagnose. It is often accompanied by distant metastasis in the middle and late stages, and its prognosis is very poor. At present, there is still a lack of specific tumor markers in clinic, and it is difficult to effectively monitor the occurrence, development, drug resistance, diagnosis and effective prognosis assessment of tumors, resulting in poor clinical treatment effect. A large number of studies have shown that long non-coding RNA (LncRNA), as a key regulatory factor, plays an important role in the occurrence and development of Pca, drug resistance and prognosis assessment. Therefore, it is necessary to thoroughly explore the role of LncRNA in Pca and its clinical application, and provide a new perspective for Pca diagnosis and targeted therapy.

[Key words] Prostate cancer; Long non-coding RNA; Biomarker; Diagnosis; Drug resistance; Review

前列腺癌(Pca)在全球范围内高居男性恶性肿瘤发病率第二位,仅次于肺癌^[1]。而中国的 Pca 患者初诊时约 70.0%已是晚期,5 年生存率仅 53.8%^[2]。早期非侵入性检测方法的缺乏及 Pca 细胞的耐药性是引起 Pca 患者 5 年生存率低的主要原因。因此,为了提高 Pca 患者的早期诊断率和准确预测治疗效果,寻找有效的生物标志物成为急需解决的问题。

长链非编码 RNA(LncRNA)是一类长度超过 200 nt,且缺乏蛋白质编码能力的 RNA 分子,主要通过 DNA、RNA 和蛋白质相互作用,在转录及转录后水平调节基因的表达,从而参与肿瘤的发生、耐药、转移和预后等过程^[3]。例如,WEI 等^[4]在胃癌中发现

LncRNA HOTAIR 通过靶向下调 miR-1277-5P 和上调 COL5A1 蛋白的表达促进胃癌细胞的增殖和迁移; LncRNA PCAT1 在食管癌细胞系中高表达,敲除 PCAT1 使细胞周期阻滞在 G₂/M 期,且增加了细胞对紫杉醇药物的敏感性^[5]。随着 LncRNA 与 Pca 发病机制的深入研究,越来越多的证据表明 LncRNA 参与 Pca 的发生发展、耐药、预后评估等过程,且具有作为治疗靶点的潜力。因此,本文对 LncRNAs 在 Pca 中的研究进展进行综述,旨在为 Pca 的靶向治疗或分子诊断提供理论依据。

1 LncRNA 参与调控 Pca 的进展

1.1 小核仁 RNA 宿主基因 1(SNHG1) LncRNA

^{*} 基金项目:云南省科技人才和平台计划(院士专家工作站)(2019IC034);昆明医科大学第二附属医院内科技计划资助项目(2020yk004)。

[△] 通信作者, E-mail: wangym992011@163.com。

SNHG1 是一种致癌 lncRNA, 在多种疾病(如膀胱癌、卵巢癌、神经母细胞瘤等)中异常表达^[6]。有研究发现, SNHG1^[7] 作为癌基因在 Pca 患者中表达上调, 干扰 SNHG1 能抑制细胞增殖、侵袭、迁移和集落的形成, 而促进细胞凋亡和自噬。研究表明, SNHG1 靶向上调同源物增强剂 2(EZH2) 蛋白的表达, 通过促进 Wnt/b-catenin 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的转导, 从而发挥促癌作用。而敲低 SNHG1 和过表达 EZH2, 则可以消除 SNHG1 沉默对 Pca 细胞生物学行为的抑制作用, 这些结果也在体内动物实验中得到证实。此外, TAN 等^[8] 利用生物信息学分析发现, SNHG1 的上调与 Pca 患者的 gleason 评分和预后差显著相关。同时, 对 DU145/NC 和 DU145/shSNHG1 细胞进行 RNA 转录组测序, 发现细胞黏附分子途径是 SNHG1 调控 Pca 进展最相关的生物现象。其调控方式是 SNHG1 与 hnRNPL 蛋白相互作用, 敲低 hnRNPL 后, E-钙粘蛋白在 mRNA 和蛋白质水平上都显著下调; 而 hnRNPL 的敲低也逆转了 SNHG1 上调对 E-钙粘素蛋白的抑制。生存分析表明, SNHG1 和 HnRNPL 低表达的 Pca 患者在 GEPIA 治疗中总体生存率和无瘤生存率更好。综上所述, SNHG1 与 hnRNPL 相互作用激活 EMT(上皮间充质转化) 通路, 促进 Pca 的恶性进展。通过靶向干扰 SNHG1 能抑制 Pca 细胞的侵袭和迁移, 有望成为 Pca 的治疗靶点。

1.2 CBR3-AS1 的转录变体 3(PlncRNA-1) PlncRNA-1 位于染色体 22q22. 12 区域, 作为癌基因在 Pca 的发生发展中被广泛研究。起初 YANG 等^[9] 报道, PlncRNA-1 在 Pca 组织高表达, 与雄激素受体(AR) 形成了一个调控前馈环路, AR 作为转录因子促进 PlncRNA-1 的表达, PlncRNA-1 反过来海绵吸附 miR-297-3P, 并保护 AR 免受 miR-297-3P 介导的下调, 促进 Pca 细胞的增殖。随后, CUI 等^[10] 发现临床患者组织中高表达的 PlncRNA-1 与患者肿瘤的 T₃~T₄ 分期显著相关。进一步分析发现, 组织中 PlncRNA-1 与 10 号染色体上磷酸酶和紧张素同源物缺失(PTEN) 具有相似的亚细胞定位, 且呈负相关。干扰细胞中 PlncRNA-1 的表达, 能抑制 Pca 细胞的增殖、迁移、侵袭、导致 Pca 细胞的 G₂/M 周期停滞和促进细胞凋亡, 并且增加了磷酸化 PTEN 蛋白的表达, 而降低了磷酸化 Akt 蛋白的表达水平; 而 PTEN 抑制剂(SF1640) 处理则减弱 PlncRNA-1 沉默引起的 PTEN/Akt 通路的改变。上述研究表明, PlncRNA-1 具有预测 Pca 患者 T 分期的潜力, 而 PTEN/AKT 通路特异性抑制剂有望成为治疗 Pca 的靶向药物。此外, PlncRNA-1 还能通过 HER-2 途径诱导 Pca 细胞凋亡, 敲低 PlncRNA-1 使处于 G₂/M 期的 LNCaP 细

胞数量增多, HER-2 蛋白及其下游细胞周期蛋白 D1(cyclinD1) 蛋白表达减弱, 而在细胞中加入 HER-2 抑制剂(AC480) 则会减弱 PlncRNA-1 过表达的作用。综上所述, PlncRNA-1 作为癌基因通过调控细胞凋亡、增殖和细胞周期等过程参与 Pca 进展, 有望成为 Pca 潜在治疗靶点。

1.3 前列腺癌相关转录物 6(PCAT6) PCAT6 是在 2013 年通过对不同癌组织的综合基因组分析首次发现的, 其 PCAT6 的过度表达与包括卵巢癌、膀胱癌、结肠直肠癌和胰腺癌在内的多种癌症的不良临床结果有关^[11]。LIU 等^[12] 发现, 在恩杂鲁胺诱导的 Pca 细胞中, PCAT6 显著上调, 通过吸附 miR-326 发挥 ceRNA 的作用, 导致靶基因 hnRNPA2B1 上调, 从而促进肿瘤在体内体外的增殖、侵袭能力及诱导 Pca 神经内分泌分化(NED), 而 miR-326 过表达和 hnRNPA2B1 基因敲除均显著抑制 PCAT6 所诱导的 NE 标志物(NSE、ChgA 和 SYP) 表达的增加。综上所述, PCAT6 通过调节 miR-326/hnRNPA2B1 轴来促进恩杂鲁胺诱导的前列腺癌发生 NED。此外, PCAT6 还参与 Pca 发生骨转移的过程。LANG 等^[13] 发现 PCAT6 在骨转移的 Pca 组织中显著上调, 并与患者的生存期呈负相关。RIP 实验表明 PCAT6 和 IGF2BP2 蛋白相互作用, 通过稳定下游 IGF1R mRNA 水平, 促进细胞的迁移、侵袭、增殖和骨髓的溶骨性病变, 而 IGF1R 的过表达在体内逆转了 PCAT6 基因敲除对骨髓的抑制, 增加了发病率和溶骨性损害, 并降低了总存活率。同时, PCAT6 中也存在 m6A 修饰, RT-QPCR 检测到 Pca 组织中 N6-甲基转移酶复合物的关键成分 METTL3 和 PCAT6 水平呈正相关, METTL3 沉默会以 IGF2BP2 依赖的方式降低 Pca 细胞中 m6A 和 PCAT6 的表达水平。综上所述, M6A 修饰的 PCAT6 通过 IGF2BP2 介导 IGF1R mRNA 的稳定来促进 Pca 发生骨转移, 提示 PCAT6 有望成为骨转移癌的治疗靶点。

1.4 长基因间非蛋白编码 RNA 160(LINC00160) LINC00160 作为一种新挖掘的 lncRNA, 最新报道在多种恶性肿瘤(如肝癌、乳腺癌、肾癌等)异常表达, 参与肿瘤增殖、自噬和耐药等过程。例如, LINC00160 作为 microRNA-132 的诱饵, 通过抑制 PIK3R3 介导肝细胞癌的自噬; LINC00160 还能将 C/EBP β 转录因子募集到 TFF3 的启动子区域, 上调 TFF3 的表达来诱导乳腺癌细胞对紫杉醇和阿霉素耐药^[14]。在前列腺癌中, ZHU 等^[15] 发现 LINC00160 作为癌基因在高临床分期的 Pca 患者组织中显著上调, 与患者总体生存期呈负相关。进一步分析表明 STAT3 蛋白与 LINC00160 启动子结合, 作为转录激活剂诱导

LINC00160 表达,而 RIP 实验显示 LINC00160 与 EZH2 结合,并以表观遗传方式下调 RCAN1 的转录水平。LINC00160 敲除后显著促进 RCAN1 蛋白水平的表达,促进细胞的凋亡、抑制细胞增殖、克隆形成能力及抑制参与糖酵解途径的关键基因(HK2、PGK1、PKM2)的表达。而 siRNA 下调 RCAN1 可逆转 LINC00160 下调对细胞生物学功能的改变。以上表明,LINC00160 通过抑制 RCAN1 的表达促进 Pca 细胞的增殖和代谢。

1.5 肿瘤蛋白 p53 通路协同抑制因子 1(LncRNA-p21) LncRNA-p21 位于编码细胞周期调节蛋白 CDKN1A(P21)基因上游约 15kb 处,包括 2 个外显子,是细胞增殖、凋亡和 DNA 损伤应答的重要调节因子。LUO 等^[16]发现,抗雄激素药物恩扎鲁胺通过改变 AR 与不同雄激素反应元件的结合来促进 lncRNA-p21 转录,将组蛋白甲基转移酶 2(EZH2)功能从组蛋白甲基转移酶转换为非组蛋白甲基转移酶,从而甲基化 STAT3 促进 NED 的形成。下调 lncRNA-p21 使 Enz 对促进 STAT3 和 EZH2 共定位的作用减弱,而 EZH2 抑制剂 GSK126 处理会减弱 lncRNA-p21 增强所导致的 NED 标记物(如 NSE、ChgA 和 SYP)的表达。综上所述,使用 EZH2 抑制剂阻断 AR/lncRNA-p21/EZH2/STAT 3 轴,能为恩扎鲁胺诱导下出现 NED 不良反应的 Pca 患者提供新的选择。此外,MUSTAFA 等^[17]在 30 例 Pca 的患者尿液外泌体中检测到 lncRNA-p21 的表达水平显著高于 49 例诊断为 BPH(前列腺增生)的患者。并且以 PSA 2.5 ng/mL 和外泌体中 lincRNA-p21 表达 0.181 为临界值,应用 lincRNA-p21 或 lincRNAp21 与 PSA 联合诊断 Pca 的特异度从 63% 增加至 94%。以上研究表明,lncRNA-p21 有助于提高对 Pca 患者恶性状态的诊断预测。

1.6 NEAT1 NEAT1 是由染色质 11 转录而来,位于核内的 LncRNA,是副蛋白结构的重要组成部分。NEA T1 已被报道调控多种恶性肿瘤的生物行为,例如:胃癌、肾癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌等^[18]。此外,MO 等^[19]发现,Pca 中的 NEAT1 基因可以通过外泌体转移到骨髓间充质干细胞(HBMSCs)并促进其成骨分化。HBMSCs 中上调的 NEAT1,一方面可以作为 microRNA-205-5p 的竞争内源 RNA,上调转录因子 RUNX2 的水平;另一方面 NEAT1 还可通过剪接因子 SFPQ/PTBP2 轴促进 RUNX2 的表达,RUNX2 作为成骨细胞分化和骨形成中的主要转录因子,持续上调 ALP、 α -1 型胶原和骨钙素水平或促进成骨刺激后 hBMSCs 的碱性磷酸酶染色活性,从而诱导 hBMSCs 向成骨方向分化,这一

发现为治疗 Pca 中发生骨转移提供了一个潜在的治疗靶点。此外,XIA 等^[20]通过生信分析和原位杂交实验证实,NEAT1 在 Pca 中的表达高于非肿瘤组织。敲除 NEA T1 能抑制细胞增殖和有氧糖酵解,并伴随着培养液中乳酸水平的降低。同时,乳酸脱氢酶 A(LDHA)的表达也受 NEA T1 正向调节,NEAT1 或 LDHA 基因敲除可促进 CD8⁺ T 淋巴细胞因子的分泌,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)和颗粒酶 B,从而增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤作用。综上所述,靶向干扰 NEAT1 能通过调节代谢和免疫微环境抑制 Pca 发病。

2 LncRNA 参与 Pca 耐药

2.1 LncRNA 与 Pca 内分泌治疗药物耐药

2.1.1 KDM4A-AS1 KDM4A-AS1 位于 1p34.2 染色体上,作为癌基因在多种恶性肿瘤中发挥促癌作用。例如:KDM4A-AS1 在肝癌中通过竞争性结合 miR-411-5p 上调 重组人核转运蛋白 α 2(KPNA2)(KPNA2)的表达,从而激活下游 AKT 通路发挥促癌作用^[21]或作为 m6A 相关 lncRNAs 具有预测不同 HCC 亚组 OS 的能力。在 Pca 中,ZHANG 等^[22]利用基因芯片技术在 Lncap 和 Lncap-AI 细胞株中,筛选出 734 个上调和 786 个下调的差异表达基因,其中 KDM4A-AS1 在 CRPC 细胞系中显著上调,与恩扎鲁胺治疗 Pca 耐药密切相关。敲低 KDM4A-AS1 能抑制细胞增殖和侵袭,而增加 C4-2EnzR 细胞对恩扎鲁胺的敏感性。其发生机制是,KDM4A-AS1 与 AR NTD 结构域结合,通过增强泛素化酶 14(USP14)-AR 复合体的稳定性,保护 AR 免受 MDM2 介导的泛素蛋白酶体降解来增强 CRPC 对恩扎鲁胺的耐药性。体内实验表明,靶向 KDM4A-AS1 的反义寡核苷酸药物能显著降低异种移植小鼠体内对恩扎鲁胺耐药的肿瘤的生长。以上研究结果提示,通过核酸药物靶向 KDM4A-AS1 的治疗不仅会抑制肿瘤生长,会使 CRPC 发生恩扎鲁胺耐药的患者受益。

2.1.2 雄激素受体调控 lncRNA 的阴性表达(NXTAR) GHILDIYAL 等^[23]首次报道 NXTAR(LOC105373241)位于 Xq12 染色体上,在人前列腺肿瘤和细胞系中被抑制,通过在表观遗传学水平与 AR 相互作用来增强细胞对苯扎鲁胺的耐药性。其发生机制是,NXTAR 结合在 AR 启动子上游,通过介导 ZESTE 同源物增强子 2(EZH2)募集促进 H3K27 甲基化,导致染色质紧密和 AR 沉默;相反,AR 也能与 NXTAR 启动子结合,使用 ACK1/TNK2 的小分子抑制剂(R)-9b 抑制 AR 的表达时,组蛋白乙酰转移酶 GCN5 介导启动子处 H3K14 乙酰化激活 NXTAR 转录,从而抑制苯扎鲁胺耐药 Pca 细胞的增殖和减弱了

对苯扎鲁胺耐药的前列腺异种移植肿瘤的生长。综上所述,使用小分子抑制剂(R)-9b 或 NXTARN5 治疗性寡核苷酸靶向上调 NXTAR 的表达,通过调节 EZHZ/H3K27mes/AR 轴为对第二代 AR 拮抗剂产生耐药性的患者提供一种新的治疗方式。

2.2 LncRNA 与 Pca 化疗药物耐药

2.2.1 生长抑制特异性 5(GAS5) GAS5 位于 1q25 号染色体上,在多种恶性肿瘤中被广泛研究。最新研究发现,GAS5 参与恶性肿瘤化疗耐药在很大程度上与 EMT 和肿瘤干细胞(CSCs)有关。例如:Gas5 能逆转胰腺癌 EMT 和肿瘤干细胞介导的吉西他滨耐药^[24]。LU 等^[25]通过鉴定了 GAS5 在转移性 Pca 组织和紫杉醇耐药(PR)的 Pca 细胞系中低表达,通过直接与 miR-18a-5P 相互作用靶向抑制 STK4 蛋白的表达,从而促进异种移植物的肿瘤生长和增强 PCa 细胞对紫杉醇的耐药性;此外,还能促进 E-钙粘蛋白的表达,抑制 N-钙粘蛋白、波形蛋白及干细胞样标记物(SOX2、CD133 和 Nanog 蛋白)的表达。相反,STK4 的过表达可以逆转紫杉醇处理后 GAS5 促进耐药细胞存活率的作用。综上所述,Gas5 作为肿瘤抑制因子,通过靶向 miR-18a-5P/STK4 轴来增强紫杉醇对肿瘤干细胞样药物的敏感性并抑制上皮间质转化,是治疗 Pca 对紫杉醇类化疗药物耐药的潜在靶点。此外,SHEN 等^[26]通过生信分析发现 Gas5 高表达的细胞对多西他赛治疗敏感性更高,通过体外在多西他赛耐药细胞系模型中进行验证,发现 Gas5 基因的表达下调了近 50%,提示 Gas5 具有作为多西他赛反应生物标志物在 CRPC 中的预测价值。

2.2.2 HOXA 远端转录反义 RNA(HOTTIP) HOTTIP 位于 HOXA 簇 5'端,多项研究表明 HOTTIP 在细胞增殖、转移和化疗抵抗中发挥着重要作用。例如,HOTTIP 可通过诱导上皮间质转化(EMT)促进食管鳞状细胞癌的转移;HOTTIP 通过 miR-637/LASP1 轴促进胆管癌对顺铂和吉西他滨耐药^[27]。此外,JIANG 等^[28]通过 RT-qPCR 检测发现 HOTTIP 在 38 例 PCa 患者组织中的转录水平显著高于癌旁组织。下调 HOTTIP 的表达,能抑制细胞增殖和克隆形成能力、诱导细胞的 G₀/G₁ 期停滞和提高细胞对顺铂耐药的敏感性。Western blot 实验表明,下调 HOTTIP 后,Wnt/ β -catenin 信号通路中 Cyclin D1、CDK4 和 β -catenin 蛋白表达降低;而使用 Wnt 激动剂(BML-284)抑制了 PCa-siHOTTIP 细胞对顺铂的敏感性。这些数据表明,HOTTIP 的下调通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号来增加 Pca 对顺铂的敏感性,抑制 HOTTIP 的表达在加强 CRPC 耐药的治疗方面具有巨大的潜力。

3 LncRNA 在 Pca 诊断中的应用

3.1 前列腺癌抗原 3(PCA3) PCA3 位于染色体 9q21-22 上,可存在于 Pca 患者的尿液、血浆、循环肿瘤细胞和外泌体中^[29]。研究表明,PCA3 是检测 Pca 的一种高特异性生物标志物,在 95% 的 Pca 患者中都特异性表达,而在其他恶性组织(例如,乳腺癌、肝癌、肺癌等)均不表达^[30]。据报道,PCA3 的检测不仅能够减少临床中不必要的穿刺,还能预测肿瘤体积、病理分级和分期。NAKANISHI 等^[30]通过对 83 份前列腺切除样本分析表明,尿液中 PCA3 评分与肿瘤体积(TV),Gleason 评分和独立预测的小体积疾病(TV<0.5 mL)显著相关,设定 PCA3 评分为 25 作为阈值来预测小体积的 Pca 肿瘤与低级别(Gleason 评分<7 分)肿瘤,其敏感度和特异性分别为 70% 和 73%^[31]。此外,PCA3 与 PSA 水平或其他生物标志物(如 TRPMSS2-ERG、前列腺特异性 G 蛋白偶联受体)的结合能显著提高 Pca 筛查和诊断的敏感性和特异性。例如:尿残渣中 PCA3 联合前列腺特异性 G 蛋白偶联受体检测时,相对于 PCA3 单独检测,在假定灵敏度为 90% 的基础上使诊断特异性提高了 44%^[32]。然而,尽管上述揭示了 PCA3 作为 Pca 诊断生物标志物的巨大潜力,但是 PCA3 检测在 PCA3<100 的情况下检出率低,个体内变异性显著,不能区分级别较高和级别较低的疾病。因此,PCA3 在 Pca 诊断中的最佳应用有待进一步研究。

3.2 转移相关肺腺癌转录本 1(MALAT1) MALAT1 作为癌基因,在 Pca 中高表达,并且与患者高 Gleason 分级、转移发生和存活率降低显著相关。在生物学功能学方面,HAO 等^[33]敲低 Pca 细胞 MALAT1,通过上调细胞 miR-140 来抑制 BIRC 蛋白的表达,从而抑制细胞增殖、侵袭和迁移能力。在临床应用上,MALAT1 的单核苷酸多态性(SNP)对 Pca 的诊断也具有重要作用。HU 等^[34]研究发现,具有 MALAT1 rs619586 多态性 G 等位基因的患者进入晚期 Gleason 级组的风险显著更高;当 PSA>10 ng/mL 时,在 MALAT1 rs1194338 处具有至少一个多态性 A 等位基因的个体与淋巴结阳性前列腺癌呈正相关。以上提示 MALAT1 中存在的 SNP rs619586 和 rs1194338 能增加 Pca 肿瘤的发生。在另一项研究中,WANG 等^[35]对 434 例患者尿液中 MALAT1 进行检测,其 MALAT1 检测水平优于 PSA 和 %fPSA(游离与总(f/t)PSA 的比率),可作为活检前 Pca 的独立预测因子。同时,MALAT1 衍生的小 RNA(MD-mini-RNA)也能作为血浆中的生物标志物,可以提高对高 PSA 水平(>4 ng/mL)患者前列腺活检结果的诊断准确性。以上结果提示 MAL-

AT1 有望成为诊断 Pca 的候选指标。

4 LncRNA 作为 Pca 预后评价的潜在指标

4.1 SNHG11 SNHG 家族作为新的癌基因在多种恶性肿瘤中异常表达。例如, XIONG^[36] 可以通过 miR-575/SNHG1 轴促进乳腺癌细胞增殖和迁移; 通过免疫调控或维持细胞代谢和蛋白质合成参与 Pca 的进展^[37]。此外, PAN 等^[38] 发现, SNHG11 在 Pca 组织和去势抵抗细胞系中高表达, 且 SNHG11 的高表达与临床患者病理因素中的 Gleason 评分、临床 T 分期、手术切缘状况和淋巴结转移显著相关。敲低 Pca 细胞中 SNHG11, 抑制细胞的增殖和侵袭能力; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, SNHG11 高表达患者的 5 年总生存率和生化无复发生存率(PFS) 明显低于低表达患者; 随后, 多因素 COX 回归分析显示 SNHG11 表达是 Pca 患者独立的预后因素。综上所述, 在 Pca 诊断时检测 SNHG11 表达水平可提供有价值的预后信息。

4.2 浆细胞瘤变异型易位 1(PVT1) PVT1 是一种位于人类染色体 8q24. 21 上, 与癌基因 Myc 相邻。研究报道, PVT1 作为癌基因在 Pca 中被广泛研究。例如, WU 等^[39] 发现, PVT1 在 Pca 组织和细胞中表达上调, 干扰 PVT1 抑制了 Pca 细胞的增殖、迁移和侵袭, 但促进了 Pca 细胞的凋亡。数据库预测和双荧光素酶实验表明, PVT1 通过靶向下调 MiR-15a-5p, 而上调 KIF23 蛋白的表达促进 Pca 进展。此外, PVT1 还参与 Pca 预后有关。LIU 等^[40] 通过 TCGA-PRAD 数据库筛选出 PVT1 在 Pca 组织中的表达明显高于正常健康人组织。进一步表明 PVT1 高表达组患者 OS 和 RFS 率降低, 多因素 COX 回归分析显示 PVT1 是 Pca 患者中独立预后因素。此外, PVT1 的高表达组在 N1/M0/T3 期的总生存率低; 而 PVT1 在 N0/M0/T3 期的表达对无复发生存率有影响。这表明 PVT1 的表达在预测患者预后方面具有特异性, 有利于临床准确治疗患者。

5 小 结

随着研究的不断深入, 近年来发现越来越多的 LncRNA 在 Pca 中异常表达, 这些异常表达的 LncRNA 在 Pca 的发生发展过程中发挥促癌或抑癌作用, 并与 Pca 的治疗耐药、诊断、预后等密切相关, 有望成为 Pca 新的诊断标记物或治疗靶点。但 LncRNA 机制不同, 数量繁多, 与 Pca 相关的 LncRNA 的研究仍然处于基础阶段, 未来临床研究中还需要有更多的探索和实践, 开发对于治疗 Pca 有价值的靶标。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al.

Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3):209-249.

[2] WEI Y, WU J L, GU W J, et al. Germline DNA repair gene mutation landscape in Chinese prostate cancer patients[J]. Eur Urol, 2019, 76(3):280-283.

[3] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. J Cell Biol, 2021, 220(2):112-119.

[4] WEI ZJ, CHEN L, MENG L, et al. LncRNA HOTAIR promotes the growth and metastasis of gastric cancer by sponging miR-1277-5p and upregulating COL5A1[J]. Gastr Cancer, 2020, 23(6):1018-1032.

[5] HUANG L J, WANG Y, CHEN J, et al. Long noncoding RNA PCAT1, a novel serum-based biomarker, enhances cell growth by sponging miR-326 in oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7):513.

[6] HUANG L N, JIANG X M, WANG Z D, et al. Small nucleolar RNA host gene 1: A new biomarker and therapeutic target for cancers[J]. Pathol Res Practice, 2018, 214(9):1247-1252.

[7] CHEN J Y, WANG F B, XU H, et al. Long non-coding RNA SNHG1 regulates the Wnt/ β -catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways via EZH2 to affect the proliferation, apoptosis, and autophagy of prostate cancer cell [J]. Front Oncol, 2020, 10:212-219.

[8] TAN X, CHEN WB, LV D, et al. LncRNA SNHG1 and RNA binding protein hnRNPL form a complex and coregulate CDH1 to boost the growth and metastasis of prostate cancer [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2):138.

[9] FANG Z Y, XU C, LI Y M, et al. A feed-forward regulatory loop between androgen receptor and PlncRNA-1 promotes prostate cancer progression[J]. Cancer Letters, 2016, 374(1):62-74.

[10] CUI ZI, GAO HUI, YAN N, et al. LncRNA PlncRNA-1 accelerates the progression of prostate cancer by regulating PTEN/Akt axis[J]. Aging (Albany, NY.), 2021, 13(8):12113-12128.

[11] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T,

- TA HERI M, et al. A review on the role of PCAT6 lncRNA in tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112010.
- [12] LIU B, JIANG HY, YUAN T, et al. Enzalutamide-induced upregulation of PCAT6 promotes prostate cancer neuroendocrine differentiation by regulating miR-326/HNRNPA2B1 axis[J]. Frontiers in oncology, 2021, 11: 650054.
- [13] LANG C D, YIN C, LIN K Y, et al. m(6) A modification of lncRNA PCAT6 promotes bone metastasis in prostate cancer through IGF2BP2-mediated IGF1R mRNA stabilization[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(6): e426.
- [14] WU H G, GU J, ZHOU D P, et al. LINC00160 mediated paclitaxel-and doxorubicin-resistance in breast cancer cells by regulating TFF3 via transcription factor C/EBPbeta[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15): 8589-8602.
- [15] ZHU W J, SHENG D Y, SHAO Y Q, et al. STAT3-regulated LncRNA LINC00160 mediates cell proliferation and cell metabolism of prostate cancer cells by repressing RCAN1 expression[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(3): 865-875.
- [16] LUO J, WANG K L, Yeh S, et al. LncRNA-p21 alters the antiandrogen enzalutamide-induced prostate cancer neuroendocrine differentiation via modulating the EZH2/STAT3 signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2571.
- [17] ISIN M, UYSALER E, OZGUR E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. Front Genet, 2015, 6: 168.
- [18] PARK MK, ZHANG L, MIN K, et al. NEAT1 is essential for metabolic changes that promote breast cancer growth and metastasis[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(12): 2380-2397.
- [19] MO C Q, HUANG B, ZHUANG J T, et al. LncRNA nuclear-enriched abundant transcript 1 shuttled by prostate cancer cells-secreted exosomes initiates osteoblastic phenotypes in the bone metastatic microenvironment via miR-205-5p/runx2-related transcription factor 2/splicing factor proline- and glutamine-rich/poly-pyrimidine tract-binding protein 2 axis[J]. Clin Translat Med, 2021, 11(8): e493.
- [20] XIA K G, WANG C M, SHEN D Y, et al. LncRNA NEAT1-associated aerobic glycolysis blunts tumor immunosurveillance by T cells in prostate cancer[J]. Neoplasia, 2022, 69(3): 594-602.
- [21] CHEN TX, LIU R, Niu YS, et al. HIF-1alpha-activated long non-coding RNA KDM4A-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT pathway [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(12): 1152.
- [22] ZHANG B Y, ZHANG M P, YANG Y J, et al. Targeting KDM4A-AS1 represses AR/AR-Vs deubiquitination and enhances enzalutamide response in CRPC[J]. Oncogene, 2022, 41(3): 387-399.
- [23] GHILDIYAL R, SAWANT M, RENGANATHAN A, et al. Loss of long noncoding RNA NX-TAR in prostate cancer augments androgen receptor expression and enzalutamide resistance[J]. Cancer Res, 2022, 82(1): 155-168.
- [24] LIU B Y, WU S Q, MA J, et al. lncRNA GAS5 reverses EMT and tumor stem cell-mediated gemcitabine resistance and metastasis by targeting miR-221/SOCS3 in pancreatic cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 13: 472-482.
- [25] LU T T, TAO X, LI H L, et al. LncRNA GAS5 enhances tumor stem cell-like mediated sensitivity of paclitaxel and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting the miR-18a-5p/STK4 pathway in prostate cancer[J]. Asian J Rrol, 2022, 24(6): 643-652.
- [26] SHAN Y T, HUANG Y B, LEE A M, et al. A long noncoding RNA, GAS5 can be a biomarker for docetaxel response in castration resistant prostate cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 675215.
- [27] GAO K, CHEN S H, YANY X Y. HOTTIP enhances gemcitabine and cisplatin resistance through sponging miR-637 in cholangiocarcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 664916.
- [28] JIANG H C, XIONG W, CHEN L X, et al. Knockdown of the long noncoding RNA HOTTIP inhibits cell proliferation and enhances cell sensitivity to cisplatin by suppressing the Wnt/beta-catenin pathway in prostate cancer[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 8965-8974.
- [29] GAN J H, ZENG X, WANG X, et al. Effective

diagnosis of prostate cancer based on mRNAs from urinary exosomes[J]. *Front Med*, 2022, 9: 736110.

[30] SCHRÖDER F H, HUGOSSON J, ROO BOL M J, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study[J]. *New England J Med*, 2009, 360(13):1320-1328.

[31] NAKANISHI H, GROSKOPF J, FRITSCHÉ H A, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance[J]. *J Urol*, 2008, 179(5):1804-1809.

[32] TOMLINS S A, DAY J R, LONIGRO R J, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1):45-53.

[33] HAO T T, WANG Z H, YANG J H, et al. MALAT1 knockdown inhibits prostate cancer progression by regulating miR-140/BIRC6 axis [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2020, 123:109666.

[34] HU J C, WANG S S, CHOU Y, et al. Associations between LncRNA MALAT1 polymorphisms and lymph node metastasis in prostate cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9): 1692.

[35] WANG FB, REN S, CHEN R, et al. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22):11091-11102.

[36] XIONG X, FENG YQ, LI L, et al. Long non-coding RNA SNHG1 promotes breast cancer progression by regulation of LMO4[J]. *Oncol Report*, 2020, 43(5):1503-1515.

[37] LI C, HU J, HU X H, et al. LncRNA SNHG9 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in prostate cancer [J]. *Translat Rol Rrol*, 2021, 10(1):215-226.

[38] LI Y, PAN B, GUO XQ, et al. Prognostic value of long noncoding RNA SNHG11 in patients with prostate cancer [J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(3):187-198.

[39] WU H J, TIAN X, ZHU C Y. Knockdown of lncRNA PVT1 inhibits prostate cancer progression in vitro and in vivo by the suppression of KIF23 through stimulating miR-15a-5p[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:283.

[40] LIU J H, LI Y Q, ZHANG Q Q, et al. PVT1 expression is a predictor for poor survival of prostate cancer patients [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1079239258.

(收稿日期:2022-09-15 修回日期:2023-01-17)

(上接第 1909 页)

[37] ZUO Y, HUANG L, ENKHJARGAL B, et al. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPAR γ /SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *J Neur*, 2019, 16(1):1-15.

[38] CHEN J, XUAN Y, CHEN Y, et al. Netrin-1 alleviates subarachnoid haemorrhage-induced brain injury via the PPAR γ /NF- κ B signalling pathway. [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 441-449.

[39] HOQUE T, SHAH A, MORE V, et al. In vivo and ex vivo regulation of breast cancer resistant protein (Bcrp) by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (Ppara α) at the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2015, 135(6): 1113-1122.

[40] 徐良. 过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ 在脑出血模型中的神经保护作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2016.

[41] WU G, JIAO Y, WU J, et al. Rosiglitazone infusion therapy following minimally invasive surgery for intracranial hemorrhage evacuation decreased perihematoma glutamate content and blood-brain barrier permeability in rabbits [J]. *World Neurosurg*, 2018, 111:e40-e46.

[42] CHEN J, HU J, LIU H, et al. FGF21 protects the blood-brain barrier by upregulating PPAR γ via FGFR1/ β -klotho following traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(17):2091-2103.

(收稿日期:2022-08-09 修回日期:2023-01-23)