

LncRNA 在食管癌诊疗中的研究进展

赵长昆¹ 吴若男² 陈玲³ 刀金华³ 张新鹏³ (通讯作者)

1. 云南经济管理学院医学院、云南省第一人民医院, 云南 昆明 650032

2. 云南经济管理学院医学院, 云南 昆明 650106

3. 昆明理工大学附属医院、云南省第一人民医院, 云南 昆明 650032

摘要: 食管癌 (esophageal cancer, ESCA) 是一种在消化系统中常见的恶性肿瘤, 而食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是其一种亚型。近期的研究揭示了长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在 ESCC 的发病机制中扮演着关键角色。作为一类长度超过 200 个核苷酸的复杂 RNA 分子, lncRNA 通过多种机制如竞争性内源性通路、与其他 RNA 和蛋白质的相互作用来调节基因表达。它们在 ESCC 的细胞增殖、迁移、侵袭、对治疗的耐受性、细胞凋亡、血管生成、自噬以及肿瘤生长等多个方面发挥着核心作用。因此, lncRNA 在食管癌的诊断、治疗及预后评估中具有潜在的重要价值, 并且正在成为癌症研究的热点。

关键词: 食管癌鳞状细胞癌; 长链非编码 RNA; 诊断; 治疗

0 引言

(1) 食管癌的现状和挑战

食管癌 (Esophageal carcinoma, EC) 是一种常见的消化道恶性肿瘤, 近年来, 研究显示其在全球范围内发病率在所有癌症中排十一位, 病死率排在第七位^[1], 其发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势。尽管近年来在食管癌的诊断和治疗方面取得了一定的进展, 但患者的预后仍然不容乐观。因此, 深入研究食管癌的发病机制, 寻找新的诊断和治疗靶点, 对于提高食管癌的治疗效果具有重要意义。

(2) lncRNA 的定义和特点

长链非编码 RNA (Long Noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 大多数 lncRNA 表达的转录本不编码蛋白, 但可通过与 DNA 相互作用来调节转录、表观遗传修饰、蛋白质/RNA 稳定性、翻译以及翻译后修饰 RNA 和/或蛋白质^[2]。它们在基因表达调控、细胞分化、肿瘤发生等过程中发挥着重要作用。

(3) lncRNA 在肿瘤中的作用机制

近年来, 越来越多的研究表明, lncRNA 在食管癌的发生、发展中起着重要的作用, 它们可以作为癌基因或抑癌基因, 通过多种机制参与食管癌的发生和发展, 本综述旨在探讨 lncRNA 在食管癌诊疗中的研究进展, 包括 lncRNA 的定义和特点、lncRNA 在食管癌中的作用机制以及 lncRNA 在食管癌诊断和治疗中的应用前景。通过对相关文献的综合分析, 我们希望能够为食管癌的研究和治疗

提供新的思路和方法。

1 lncRNA 与食管癌

1.1 lncRNA 与食管癌的发生发展

研究表明, lncRNA 在 ESCC 的发展和肿瘤微环境中发挥着重要作用, 如影响癌细胞分化程度、淋巴结转移、浸润深度、预后以及血管生成等^[3-6]。在 ESCC 细胞系中, lncRNA 在肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移、上皮间质转化、集落形成等过程中具有一定的调控作用^[7-10]。

1.1.1 lncRNA 对食管癌细胞增殖的影响

lncRNA 作为竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 来调控 miRNA, 以此抑制靶标基因的翻译过程或者让其降解, 从而抑制靶标基因的翻译或降解并促进肿瘤进展。如 lncRNA-LINC00680 在 ESCC 中高表达, LINC00680 通过与 miR-423-5p 竞争性结合来调节 PAK6 表达, 以促进 ESCC 细胞增殖^[9]。lncRNA-TMPO-AS1 在食管癌中显著上调, TMPO-AS1 通过激活顺式中的 TMPO 转录来促进 ESCC 细胞增殖^[11]。假基因来源的 lncRNA LOC146880 在 ESCC 中高表达, LOC146880 通过海绵 miR-328-5p 增加 FSCN1 的表达和 MAPK 信号通路激活, 促进 ESCC 细胞的增殖^[12]。lncRNA ADAMTS9-AS2 在食管癌中低表达, ADAMTS9-AS2 可通过吸附 miR-196b-5p 来调节 PPP1R12B/细胞周期通路, 从而抑制 EC 细胞的增殖^[13]。lncRNA TUSC8 在食管癌组织和细胞系中下调。它通过负向调节 VEGFA 在体外抑制食管癌细胞的增殖^[14]。

1.1.2 lncRNA 对食管癌细胞凋亡的调控

研究表明, LncRNA MIR22HG 在食管癌中过表达, 沉默 MIR22HG 降低了 EAC 细胞系中 STAT3/c-Myc/p-FAK 蛋白的表达并诱导细胞凋亡^[15]。HCP5 通过阻止 TRIM29 介导的泛素化所诱导的 UTP3 降解过程, 实现对 UTP3 的稳定作用。随后, UTP3 以转录共激活因子的身份募集 c-Myc, 进而激活 VAMP3 转录, 最终致使癌细胞凋亡^[16]。LncRNA-LINC00707 在食管癌中过表达, 敲除 LINC00707 激活了 PI3K/Akt 信号通路, 从而促进癌细胞凋亡^[17]。LncRNA XIST 在食管癌中高表达, 沉默 XIST 通过调节 miR-129-5p/CCND1 轴促进 ESCC 细胞凋亡^[18]。

1.1.3 lncRNA 与食管癌的侵袭和转移

研究显示, 异常的 lncRNA 在各类疾病的发生及发展进程中, 可能扮演重要角色。它能够对细胞的增殖与凋亡进行调控, 进而在 ESCC 的生物发育过程里起到关键作用。如 LncRNA TMEM44-AS1 在食管癌组织中高表达, TMEM44-AS1 通过 IGF2BP2-GPX4 轴促进 ESCC 细胞的迁移和侵袭^[19]。LncRNA LINC00680 在食管癌组织中高表达, LINC00680 通过 miR-423-5p/PAK6 轴促进食管癌细胞的迁移和侵袭^[9]。LncRNA FAM83A-AS1 在食管癌组织中显著升高, FAM83A-AS1 通过 miR-214/CDC25B 轴促进 ESCC 细胞迁移和侵袭^[21]。LncRNA TPT1-AS1 在 ESCC 组织中高表达, TPT1-AS1 通过调节 miR-26a/HMGA1 轴来增强 ESCC 细胞迁移和侵袭^[20]。

1.2 lncRNA 在食管癌诊断中的应用

1.2.1 lncRNA 作为食管癌诊断标志物的潜力

尽管食管癌的诊断技术有所进步, 但其高发和致死率问题仍未得到根本解决, 特别是在 ESCC 的临床诊断中, 缺乏有效的生物标志物。目前, ESCC 的确诊依赖侵入性的内窥镜检查和组织病理学活检, 这些方法常给患者带来不适。随着转录组学研究技术的发展, 大量 lncRNA 在肿瘤发展中的作用被发现, 它们不仅可从体液中提取, 还被视为发展非侵入性“液体活检”方法的理想选择。刘硕等学者通过绘制 ROC 曲线评估 Linc01503 鉴别诊断良性食管疾病和 ESCC 的临床效能, 发现其 AUCROC 为 0.810, 敏感性为 64.5%, 特异性为 100.0%, 这表明 Linc01503 可能成为筛查 ESCC 的预测因子, 为 ESCC 的早期诊断和治疗提供有利的实验依据^[21]。近年来, LncRNA 在 ESCC 早期诊断、治疗及预后等方面均表现出较大的研究价值, 因此, 鉴定 ESCC 中的 lncRNA 表达可能会为预防和治疗食管癌开辟新的策略。

1.2.2 lncRNA 检测方法的研究进展

qRT-PCR 作为检测 lncRNAs 的标准手段, dPCR 则能够针对低浓度的 lncRNAs 实现精准定量。此外, 不少基于核酸扩增的策略已与电化学、光学技术相结合, 用于 lncRNAs 检测。尽管这些方法提升了检测灵敏度, 却不可避免地出现一系列问题, 包括使用昂贵的荧光团/淬灭剂标记探针、反转录步骤带来较高误差率、非特异性扩增导致背景信号增强, 以及分离/洗涤步骤耗时且存在信号泄漏风险, 同时重复性较差。所以, 一种具备超灵敏性和高准确性的 lncRNA 检测新方法成为迫切需求。研究人员开发了一种用于检测癌细胞中 lncRNA 的无标记方法, 选用 HOTAIR 作为模型 lncRNA。特别设计了 5'-末端生物素化的 DNA 捕获探针, 它带有 T9 间隔区减少 TdT 延伸位阻, 互补区捕获 HOTAIR, 3'-末端经 spacer C3 修饰避免非依赖性扩增。经系列反应, 产生大量 3'-OH 末端 ssDNA 片段, 在磁珠表面形成长聚腺嘌呤链, 与信号探针杂交。磁分离后, ThT 结合释放的信号探针, 于 485 纳米处产生增强荧光信号用于检测^[22]。有学者开发了一种基于双 PG-RCA 触发的 DNAzyme 循环切割核酸荧光探针的信号放大策略, 用于灵敏检测 lncRNA HOTAIR。他们设计了含 Cy3 和 BHQ2 的信号探针及两个挂锁探针。信号探针经双 PG-RCA 和 DNAzyme 循环切割实现荧光放大, 提升传感器灵敏度。以 lncRNA HOTAIR 为模板, 挂锁探针特异性连接提高检测特异性。引入限制性内切酶使 PG-RCA 指数放大, 加 Mg^{2+} 激活 DNAzyme, 不增难度却提放大效率^[23]。随着 LncRNA 在表观遗传调控、疾病发生机制等领域功能不断被揭示, 其检测技术体系正经历从“高通量筛选”向“精准动态解析”的范式转变。

1.3 lncRNA 在食管癌治疗中的作用

1.3.1 lncRNA 作为治疗靶点的可能性

尽管手术治疗依旧占据着 ESCC 主要治疗方式的地位, 但目前建议结合化疗以提升治疗成效。顺铂作为 ESCC 化疗中常用的药物, 已被广泛接受。对于食管鳞癌耐药机制的研究, 已成为众多科学界人士关注的焦点问题。研究表明敲低 LncRNA MACC1-AS1 或 LncRNA FOXD2-AS1 显著逆转 ESCC 细胞的 NSD2 依赖性顺铂耐药, 而 MACC1-AS1 和 FOXD2-AS1 的双重敲低导致对顺铂 NSD2 过表达 ESCC 细胞更敏感。MACC1-AS1 可能为改善 ESCC 化疗的有前途的靶点^[24]。研究表明 LncRNA CASC11 通过与 EZH2 相互作用来沉默 PTEN, 促进 PI3K / AKT 通路活化, 进而可促使 ESCC 对 DDP 化疗耐药性产生, 为 ESCC

的化疗治疗提供新的干预策略^[25]。有学者发现长链非编码 RNA NORAD 在影响 ESCC 患者的无病生存 (DFS) 和总生存 (OS) 方面显示出显著的相关性, NORAD 可以作为 miR-224-3p 的海绵, 通过上调该 miRNA, 增强癌细胞对顺铂的耐药性, NORAD、miR-224-3p 和 MTDH 之间的轴系通过促进 β -catenin 的核内积累而促进耐药, 敲除 NORAD 可显著提高癌细胞对顺铂的敏感性^[26]。尽管近些年来, LncRNA 在食管鳞状细胞癌化疗领域取得了颇为显著的进展, 针对特定 LncRNA 进行靶向干预或许能够助力逆转食管癌的化疗耐药情况。然而, 其具体的作用机制目前尚不明确, 后续仍有必要展开更为深入的研究。

1.4 lncRNA 与食管癌预后的关系

1.4.1 lncRNA 表达水平与食管癌预后的相关性

近期, 在医疗诊断和管理方面有了显著的发展, 特别是在外科手术、化学治疗和放射治疗领域。尽管如此, ESCC 患者由于经常在疾病晚期才被诊断, 因此他们的治疗效果普遍较差。研究发现有一组与 ESCC 中二硫线下垂相关的关键 lncRNA (DRG-lncRNA), 包括 AC118755.1、IPO5P1、AC104041.1、AC138207.5、AC092484.1、AC083799.1、AC012467.2、NALT1 和 LINC01770 可以独立预测 ESCC 患者的 OS、免疫微环境、免疫浸润、免疫功能、免疫检查点和药物敏感性分析显示, DRG-lncRNA 标志物与免疫细胞浸润、免疫功能和化疗药物敏感性密切相关^[27]。一项研究已经确定了六种长链非编码 RNA 组成的 6-DEARlncRNA 风险模型, 这些包括 AP000696.2、LINC01711、RP11-70C1.3、AP000487.5、AC011997.1 和 RP11-225N10.1, 它们被认为是评估 ESCC 患者预后的重要工具。该模型不仅有助于预测患者的治疗结果, 还能够识别对化疗药物吉非替尼和拉帕替尼的敏感性, 进而指导个体化治疗, 减少不必要的药物副作用^[28]。综上所述, LncRNA 在食管癌预后评估中展现出重要价值。众多研究表明, 特定 LncRNA 的表达水平与食管癌患者的生存状况、复发风险等密切相关。

1.4.2 lncRNA 对食管癌患者生存的影响

随着医疗技术不断进步, 针对食管癌治疗的放疗、化疗、靶向治疗以及生物疗法的研究持续开展。不过, 食管癌患者的 5 年生存率依旧处于较低水平。所以, 应尽快确定能够用于预测食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者生存率的新型敏感生物标志物。研究表明在食管鳞状细胞癌患者中, 血浆 NCK1-AS1 水平较高往往与较差的生存率相关。由此可见, 血浆 NCK1-AS1 有潜力作为 ESCC 的一项预后标

志物^[29]。LncRNA LINC00680 在食管癌组织中显著富集, 可预测较差的临床结果^[12]。LncRNA TMPO-AS1 和 TMPO 的表达在 ESCC 中均上调, TMPO-AS1 和 TMPO 的高表达与更差的预后相关^[12]。

1.5 基于 lncRNA 的食管癌联合治疗

1.5.1 lncRNA 与其他治疗方法的协同作用

LncRNA-HCP5 通过阻断 TRIM29 介导的泛素化诱导的 UTP3 降解来与 UTP3 相互作用并稳定 UTP3。然后, UTP3 作为转录共激活因子募集 c-Myc, 随后激活 VAMP3 转录, VAMP3 通过介导 Met 和 LC3C 之间的相互作用来调节细胞自噬^[30]。启膈散可能通过 LncRNA-MEG3 调控 miR-21/PTEN、P53、Caspase 等相关信号通路, 干预 EC9706 细胞的增殖和迁移, 增加食管癌对顺铂的敏感性^[31]。

2 小结

近年来的研究揭示了长链非编码 RNA (LncRNA) 作为新兴的基因表达调控者, 不仅参与多种生命活动, 还在癌症的起始和进展中扮演着复杂的角色。LncRNA 通过表观遗传修饰 (如 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化) 调控食管癌发生, 例如与 SWI/SNF 染色质重塑复合物结合激活致癌通路。未来需进一步解析其与 Wnt、TGF- β 等关键信号通路的动态互作机制, 尤其是选择性剪接 (AS) 对 LncRNA 功能的影响。目前, LncRNA 在 ESCC 的早期诊断、治疗策略和预后评估方面展现出重要的研究前景, 但其确切的作用机制仍需深入探索。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin. 2024,74(3):229-263.
- [2] Cable J, Heard E, Hirose T, et al. Noncoding RNAs: biology and applications—a Keystone Symposia report[J]. Ann N Y Acad Sci. 2021,1506(1):118-141.
- [3] 毕昕, 牛中喜, 闫睿等. 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2024,23(7):769-774.
- [4] 索美芳, 郭冬芳, 中国庆. 食管癌中长链非编码 RNA-UCA1 表达与其临床病理特征及预后的关系[J]. 实验与检验医学, 2023,41(06):776-779.
- [5] 杨珍珍, 高娜, 宋银森等. 长链非编码 RNA CASC8 在食管癌组织中的表达及临床意义[J]. 食管疾病, 2024,6(01):18-23.

- [6]Zhang Y, Chen C, Liu Z, et al. PABPC1-induced stabilization of IFI27 mRNA promotes angiogenesis and malignant progression in esophageal squamous cell carcinoma through exosomal miRNA-21-5p[J]. *Exp Clin Cancer Res.* 2022,41(1):111.
- [7]张健,邵生辉,彭雅琼等.沉默长链非编码RNAANO1-AS1对食管鳞癌细胞迁移、侵袭的影响[J].*中国老年学杂志*,2024,44(01):75-81.
- [8]周超锋,周世繁,田青等.lncRNA-NORAD表达对食管癌 Eca-109 细胞生物学行为的影响及其机制[J].*吉林大学学报(医学版)*,2022,48(01):33-43.
- [9]Xue ST, Zheng B, Cao SQ, et al. Long non-coding RNA LINC00680 functions as a ceRNA to promote esophageal squamous cell carcinoma progression through the miR-423-5p/PAK6 axis[J]. *Mol Cancer.* 2022,21(1):69.
- [10]Gao N, Jiang G, Gao Z, et al. Long non-coding RNA LINC00707, a prognostic marker, regulates cell proliferation, apoptosis, and EMT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Transl Res.*2023,15(4):2426-2442.
- [11]Luo XJ, He MM, Liu J, et al. LncRNA TMPO-AS1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by forming biomolecular condensates with FUS and p300 to regulate TMPO transcription[J].*Exp Mol Med.* 2022,54(6):834-847.
- [12]Tang J, Xu H, Liu Q, et al. LncRNA LOC146880 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via miR-328-5p/FSCN1/MAPK axis[J]. *Aging (Albany NY).* 2021,13(23):25602-25603.
- [13]Chen Z, Tang W, Ye W, et al. ADAMTS9-AS2 regulates PPP1R12B by adsorbing miR-196b-5p and affects cell cycle-related signaling pathways inhibiting the malignant process of esophageal cancer[J]. *Cell Cycle.* 2022,21(16):1710-1725.
- [14]Hu R, Bi R, Jiang L, et al. LncRNA TUSC8 suppresses the proliferation and migration of esophageal cancer cells by downregulation of VEGFA[J]. *Cancer.* 2021,12(21):6393-6400.
- [15]Su W, Guo C, Wang L, et al. LncRNA MIR22HG abrogation inhibits proliferation and induces apoptosis in esophageal adenocarcinoma cells via activation of the STAT3/c-Myc/FAK signaling[J]. *Aging (Albany NY).* 2019,11(13):4587-4596.
- [16]Nan Y, Luo Q, Wu X, et al. HCP5 prevents ubiquitination-mediated UTP3 degradation to inhibit apoptosis by activating c-Myc transcriptional activity[J]. *Mol Ther.*2023,31(2):552-568.
- [17]Gao N, Jiang G, Gao Z, et al. Long non-coding RNA LINC00707, a prognostic marker, regulates cell proliferation, apoptosis, and EMT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Transl Res.*2023,15(4):2426-2442.
- [18]Wang H, Li H, Yu Y, et al. Long non-coding RNA XIST promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma through sponging miR-129-5p and upregulating CCND1 expression[J]. *Cell Cycle.* 2021,20(1):39-53.
- [19]Yang R, Wan J, Ma L, et al. TMEM44-AS1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by regulating the IGF2BP2-GPX4 axis in modulating ferroptosis[J]. *Cell Death Discov.*2023,9(1):431.
- [20]Cheng W, Yang F, Ma Y et al. LncRNA TPT1-AS1 promotes cell migration and invasion in esophageal squamous-cell carcinomas by regulating the miR-26a/HMGA1 axis[J]. *Open Med (Wars).*2023 Feb 14;18(1):20220533.
- [21]刘硕,刘志坚,毛逸琪,等.血清 Linc01503 在食管鳞状细胞癌中的表达及鉴别诊断价值[J].*临床检验杂志*,2022,40(09):685-687.
- [22]刘倩.基于 G 四链体 DNA-硫黄素 T 反应诱导的荧光增强无标记检测癌细胞中的 lncRNA[D].济南:山东师范大学,2022.
- [23]王鹏雨.等温扩增检测蛋白激酶和长链非编码 RNA 的研究[D].济南:山东师范大学,2023.
- [24]Xue W, Shen Z, Li L, et al. Long non-coding RNAs MACC1-AS1 and FOXD2-AS1 mediate NSD2-induced cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids.*2020,23:592-602.
- [25]王伟,何天乐,李扬,等.lncRNACASC11 通过 EZH2 调控 PI3K/AKT 通路促进食管鳞癌细胞顺铂耐药的机制研究[J].*现代肿瘤医学.*2023,31(14):2624-2631.
- [26]Jia Y, Tian C, Wang H, et al. Long non-coding RNA NORAD/miR-224-3p/MTDH axis contributes to CDDP resistance of esophageal squamous cell carcinoma by promoting nuclear accumulation of β -catenin[J]. *Mol Cancer.*

2021,20(1):162.

[27]Ye C, Xu C, Tang Y, et al. A novel disulfidptosis-related LncRNA prognostic risk model: predicts the prognosis, tumor microenvironment and drug sensitivity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Gastroenterol. 2024,24(1):437.

[28]Cao S, Wang X, Liu X, et al. Integrative Analysis of Angiogenesis-Related Long Non-Coding RNA and Identification of a Six-DEARlncRNA Signature Associated with Prognosis and Therapeutic Response in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Cancers (Basel). 2022;14(17):4195.

[29]Fu X, Chen X, Si Y, et al. Long non-coding RNA NCK1-AS1 is overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma and predicts survival[J]. Bioengineered. 2022,13(4):8302-8310.

[30]Nan Y, Luo Q, Wu X, et al. HCP5 prevents ubiquitination-mediated UTP3 degradation to inhibit apoptosis by activating c-Myc transcriptional activity[J]. Mol Ther. 2023,31(2):552-568.

[31]王静.启膈散通过 LncRNA MEG3 上调 PTEN 增加食管癌细胞对顺铂的敏感性研究[D].郑州:河南中医药大学,2023.