

LncRNA UCA1 调控消化系统肿瘤发病机制的研究进展

杨金鹏¹ 张永博¹ 张玉英^{2Δ}

[摘要] 消化系统肿瘤因侵袭性强、预后差的特点,病死率呈现逐渐升高的趋势,目前已成为威胁人类健康的重要因素,但消化系统肿瘤发生、发展的机制目前仍不明确。近年来,随着 RNA 测序技术的发展,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在癌症中的作用不断被发现。尿路上皮癌胚抗原 1(urothelial carcinoma antigen 1, UCA1)在多种癌症中参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、耐药性,本文就 UCA1 在胃癌、食管癌、结直肠癌、肝细胞癌、胰腺癌中的作用及化疗耐药的分子调控机制、诊断和预后价值等方面的研究进展进行综述。

[关键词] 消化系统肿瘤;长链非编码 RNA;尿路上皮癌胚抗原 1;恶性行为;化疗耐药

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.08.14

[中图分类号] R735 **[文献标志码]** A

Advances in the regulation of LncRNA UCA1 on the pathogenesis of digestive system tumors

YANG Jinpeng¹ ZHANG Yongbo¹ ZHANG Yuying²

(¹Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261000, China; ²Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital)

Corresponding author: ZHANG Yuying, E-mail: wfzzbzy@126.com

Abstract Due to the digestive system tumors strong invasiveness and poor prognosis, the mortality rate of digestive system tumors show a gradually increasing trend, which has become an important factor threatening human health at present. However, the mechanism of the occurrence and development of digestive system tumors is still unclear. In recent years, with the development of RNA sequencing technology, the role of long non-coding RNA(LncRNA) in cancer has been continuously discovered. Urothelial carcinoembryonic antigen 1(UCA1) in a variety of cancer participate in tumor cell proliferation, invasion, migration, drug resistance. In this review, the role of UCA1 in gastric cancer, esophageal cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, molecular regulation mechanism of chemotherapy resistance, diagnostic and prognostic value of UCA1 were reviewed.

Key words digestive system tumor; long non-coding RNA; urothelial carcinoma antigen 1; malignant behavior; chemotherapy resistance

消化系统肿瘤是原发于消化道及其附属器官的肿瘤,包括胃癌、食管癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌等。根据 GLOBOCAN 2020 显示^[1],消化系统肿瘤的发病率约占全球癌症的 50%。尽管目前手术、放化疗、靶向治疗、免疫治疗已逐渐应用于临床,但消化系统肿瘤起病隐匿,缺乏特异性症状及体征,多数患者明确诊断时疾病已进展至晚期,往往预后较差、病死率高。因此,寻找特异性更高的

肿瘤标志物在早期明确诊断及肿瘤治疗方面具有重要意义。近年来,随着基因测序技术的发展,之前被视作“转录噪音”的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)开始被广泛研究。LncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸,缺乏蛋白质编码功能,无开放阅读框的转录本。有研究表明, LncRNA 通过转录、转录后、表观遗传学调控下游靶基因的表达来参与细胞内生理、病理过程^[2],包括在肿瘤组织中影响癌细胞的增殖、侵袭、迁移、凋亡等生物行为。尿路上皮癌胚抗原 1(urothelial carcinoma antigen 1, UCA1)是一种常见的 LncRNA,在胃癌、食管癌、结直肠癌、膀胱癌等多种

¹潍坊医学院(山东潍坊,261000)

²潍坊市人民医院消化内科

^Δ审校者

通信作者:张玉英, E-mail: wfzzbzy@126.com

肿瘤中均高表达,可通过多种作用机制促进肿瘤的发生、发展,还可降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,UCA1作为一种新型肿瘤标志物在明确诊断、评估预后方面具有巨大的潜力。

1 UCA1 概述

2006年,Wang等^[3]从人膀胱移行细胞癌细胞系 BLZ-211 及 BLS-211 中发现新的表达序列标签片段,利用 PCR 获得全长的 cDNA,其长度为 1442 bp,命名为 UCA1。UCA1 属于人类内源性逆转录病毒 H 家族,其基因位于人类染色体 19p13.12,包含 3 个外显子和 2 个内含子。研究发现^[4],UCA1 在肿瘤组织中普遍高表达,而在成人体内正常组织中不表达(心脏、脾脏除外)。UCA1 内含有与微小 RNA(microRNA, miRNA)的结合位点,可作为 miRNA 的竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),从而调控下游靶基因的表达。由于 UCA1 在肿瘤组织内的表达高于癌旁组织,因此 UCA1 可以对肿瘤的诊断提供指导作用。

2 UCA1 在消化系统肿瘤中的作用机制

2.1 UCA1 与胃癌

胃癌在全球恶性肿瘤中的发病率居第 5 位,病死率居第 4 位^[1]。近年来,尽管手术、放疗、靶向治疗、免疫治疗在胃癌治疗方面取得了很大进展,但晚期患者的 5 年生存率仍然很低。因此,进一步研究胃癌发生、发展的分子机制有助于发现新的生物标志物及潜在的治疗靶点。Yang 等^[5]发现,UCA1 在胃癌细胞中的表达高于邻近正常细胞,miR-145 作为一种抑癌基因,其表达低于邻近正常细胞。在分子机制上,UCA1 可以直接与 miR-145 结合,MYO6 是 miR-145 的下游靶基因,MYO6 在胃癌组织中的表达与 miR-145 呈负相关。因此,UCA1 可通过靶向 miR-145 上调 MYO6 在胃癌中的表达,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。Wang 等^[6]报道,miR-193a 和 miR-214 作为肿瘤抑制因子,在胃癌组织中,二者均降低,且与 UCA1 水平呈负相关。UCA1 通过靶向 miR-214 和 miR-193a 促进 PD-L1 的表达,PD-L1 与 PD-1 相互作用,抑制 T 细胞活化,诱导效应性 T 细胞凋亡,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。

作为 UCA1 的靶点,p21 是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子,在多种肿瘤中下调。通过抑制与 G1/S 转换相关的 Cyclin D/CDK4、Cyclin D/CDK6 和 Cyclin E/CDK2 的活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖。SPRY1(sprouty homolog 1)作为哺乳动物 Sprouty 基因家族的一部分,SPRY1 的过表达抑制了肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。He 等^[7]发现,UCA1 与 EZH2 作用,通过表观遗传沉默

p21 和 SPRY1 的表达而介导致癌作用。

化疗是胃癌的常用治疗方法,顺铂是临床上常用的化疗药物,但是部分胃癌患者对顺铂的耐药性是导致治疗失败的重要因素。有研究报道 UCA1 通过 miRNA 信号及信号通路在顺铂耐药中发挥重要作用。Cheng 等^[8]发现,体外实验中 UCA1 通过与 miR-513a-3p 结合促进了人胃癌细胞中 CYP1B1 的表达。进一步研究发现,miR-513a-3p 过表达或下调 CYP1B1 的表达促进了顺铂诱导的胃癌细胞凋亡。因此,UCA1 通过靶向 miR-513a-3p 增强 CYP1B1 的表达抑制细胞凋亡,从而降低肿瘤细胞对顺铂的敏感性。PI3K/AKT 通路在胃癌的发生、发展及化疗耐药中发挥重要作用,Dai 等^[9]发现,在 UCA1 过表达细胞中发现 p-PI3K 和 p-AKT 的表达显著升高,沉默 EZH2 基因可显著抑制 UCA1 过表达诱导 p-PI3K 和 p-AKT 的升高。因此,UCA1 通过募集 EZH2 和激活 PI3K/AKT 通路促进胃癌细胞对顺铂的耐药。

综上所述,LncRNA UCA1 可能通过分子信号通路或与 miRNAs 相互作用来促进胃癌的发生、发展和化疗耐药。

2.2 UCA1 与食管癌

食管癌在所有癌症中的发病率和病死率分别居第 8 位和第 6 位^[1]。在治疗方面,尽管采取多学科治疗,但是食管癌的预后仍然很差,5 年生存率低于 20%。因此,迫切需要寻找新的治疗靶点来改善食管癌的预后。UCA1 在多种肿瘤作为一种癌基因呈现高表达状态,促进肿瘤细胞的增殖、转移、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等生物学行为,但是 UCA1 在食管癌中的作用机制尚未明确。

Jiao 等^[10]报道,UCA1 在食管癌组织中的表达显著高于癌旁组织,其表达与肿瘤的 TNM 分期、肿瘤分化程度及预后不良有关。E 盒锌指结合同源框 2(ZEB2)是结构上与 E 盒结合的同源转录因子,可诱导肿瘤发生 EMT,从而促进肿瘤细胞的侵袭、转移。Wang 等^[11]的研究表明,LncRNA UCA1 作为 miR-498 的 ceRNA,通过抑制 miR-498 靶向调节 ZEB2 的表达,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移。Sox4 基因是 SOX 转录因子家族的成员,其高表达与多种恶性肿瘤的发生、发展有关。Jiao 等^[10]发现,UCA1、Sox4 在食管癌组织及细胞中均高表达,且二者之间呈正相关,UCA1 可作为 miR-204 的 ceRNA,通过抑制 miR-204 的表达,减少 miR-204 与 Sox4 3' 端非编码区的结合,抑制 miR-204 对 Sox4 mRNA 的降解,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移。Wnt/ β -catenin 信号通路在食管癌的发生、发展过程中发挥重要作用。

用,能够调节肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。然而,Wang 等^[12]发现,UCA1 过表达可通过抑制 β -catenin 的活性调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,从而抑制食管癌细胞的生长。同样,Zhu 等^[13]的研究发现,UCA1 在食管癌组织和血浆外泌体中低表达。外泌体 UCA1 可以作为食管癌的生长抑制因子,其通过直接靶向高水平的 miR-613 而抑制体内食管癌细胞的增殖。然而,这些发现需要进一步的评估,因为越来越多的证据表明,UCA1 作为致癌的 LncRNA 发挥作用,而非具有肿瘤抑制功能。

在食管癌的治疗中,肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性是导致患者死亡的重要原因。UCA1 的表达水平与食管癌的 TNM 分期有关,而肿瘤的 TNM 分期与患者的总生存期和无病生存期有关。UCA1 还可以调节肿瘤耐药基因的表达,降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,但是具体作用机制尚未明确,还需进一步深入研究。综上所述,UCA1 可作为预测食管癌患者预后的辅助指标及治疗的潜在靶点。

2.3 UCA1 与结直肠癌

根据 2020 年全球癌症报告数据,结直肠癌发病率在恶性肿瘤中居第 3 位,病死率居第 2 位^[1]。UCA1 与结直肠癌的发生、发展密切相关,在结直肠癌组织及细胞中的表达明显高于癌旁组织。

Cui 等^[14]发现,UCA1 与 miR-28-5p 作用靶向上调 Hoxb3 的表达,从而促进结直肠癌细胞的增殖和迁移,通过 UCA1 沉默和 miR-28-5p 表达上调均降低了 MMP2 和 MMP9 的蛋白水平。而 MMP2 和 MMP9 可以促进结直肠癌细胞的侵袭。提示 UCA1/miR-28-5p/Hoxb3 轴参与了结肠癌细胞生长和侵袭的调控。自噬是一种细胞内循环系统和细胞自我降解过程,在结直肠癌中促进癌细胞增殖和肿瘤生长。Song 等^[15]的研究验证了 UCA1 与自噬的相关性,研究发现,敲低 UCA1 可抑制自噬,下调自噬相关蛋白 ATG3、ATG5 的表达,激活 AKT/mTOR 通路,从而抑制结直肠癌细胞的增殖及促进细胞凋亡。在多种恶性肿瘤中,miR-495 发挥肿瘤抑制作用,通过与 SP1/SP3 转录因子的 3' 端非编码区结合降低 SP1/SP3 水平。Liu 等^[16]发现,miR-495 与 UCA1 呈负相关,UCA1 与 miR-495 作用上调 SP1/SP3 的表达。同时,SP1 和 SP3 激活促进 UCA1 表达,导致 miR-495 下调,进一步减弱对 SP1/SP3 的抑制,通过正反馈环促进了肿瘤细胞的恶性行为。

外泌体是具有双层膜结构的圆形囊泡,直径约 100 nm,其能够通过转移 miRNA 和 LncRNA 来调节肿瘤的功能。Luan 等^[17]发现,结直肠癌患者血清外泌体中 UCA1 的含量明显高于正常人,且

血清外泌体可将 UCA1 转导至结直肠癌细胞,通过抑制 miR-143 上调 MOY6 表达,从而促进细胞的增殖、侵袭和转移。

结直肠癌的治疗方法有手术、放化疗、靶向治疗、免疫治疗,但是治疗过程会产生耐药性。大量研究发现,UCA1 可降低结直肠癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性。5-氟尿嘧啶耐药限制了化疗在结直肠癌治疗中的应用,Xian 等^[18]的研究表明,敲低 UCA1 通过抑制自噬和促进细胞凋亡增强结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。在结直肠癌耐药细胞中,miR-23b-3p 表达水平与 UCA1 呈负相关,ZNF281 是 miR-23b-3p 的下游靶点,miR-23b-3p 抑制 ZNF281 表达。因此,UCA1 可能通过 miR-23b-3p/ZNF281 轴促进自噬和抑制细胞凋亡,从而导致 5-氟尿嘧啶的耐药。

西妥昔单抗是一种表皮生长因子受体单抗,用于治疗野生型 KRAS 状态的转移性结直肠癌。然而,在治疗期间会产生耐药性。Yang 等^[19]发现,西妥昔单抗耐药细胞及血清外泌体中 UCA1 水平上调,UCA1 可通过外泌体从耐药细胞转移至敏感细胞,从而降低结直肠癌细胞对西妥昔单抗的敏感性。同时,Yuan 等^[20]发现,UCA1 通过竞争性结合 miR-495 促进结直肠癌细胞 HGF 和 c-Met 的表达,从而促进西妥昔单抗耐药。HGF 还可通过激活 HGF/c-Met 途径减弱西妥昔单抗对结直肠癌细胞增殖的抑制作用。

2.4 UCA1 与肝细胞癌

肝癌在全球恶性肿瘤中的发病率居第 6 位,病死率居第 3 位,肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是肝恶性肿瘤的常见类型,约占肝恶性肿瘤的 80%^[1]。Zhang 等^[21]发现,HCC 组织中 UCA1 的含量明显高于癌旁组织,且 UCA1 水平与 HCC 患者的 TNM 分期、肿瘤大小、血管浸润、生存时间密切相关,高水平 UCA1 是 HCC 患者预后不良的独立因素。Snail2 作为一种转录抑制因子,在一些癌细胞中抑制 E-cadherin 基因的转录。因此,Snail2 是癌细胞 EMT 的有效触发因子。Xiao 等^[22]的研究发现,UCA1 通过与 miR-203 相互作用,激活转录抑制因子 Snail2 的表达,促进了肝癌细胞发生 EMT。提示在 HCC 细胞中存在 UCA1/miR-203/Snail2 调控网络。

部分 miRNA 可通过调节 UCA1 的表达水平进而调控肿瘤的进展过程。Zhao 等^[23]发现,过表达 miRNA-124 可通过抑制 Rho 相关蛋白激酶 1 (ROCK1) 的表达,而 ROCK1 过表达导致 UCA1 上调,因此,在 HCC 中,miR-124 过表达可抑制 UCA1 的表达,进而抑制 HCC 细胞的增殖。进一步研究发现,肿瘤组织中 miRNA-124 和 UCA1 的

表达不受 HBV 和 HCV 感染的影响,表明 UCA1 和 miRNA-124 可能独立于 HBV 和 HCV 之外参与 HCC 的发生及发展。Hu 等^[24]报道,HCC 组织中 TGF- β 1、UCA1 和 HXK2 含量明显高于癌旁组织。TGF- β 1 作为 UCA1 的正向上游调控因子,促进 HXK2 的表达,HXK2 作为糖酵解的关键酶。提示 TGF- β 1 可能通过上调 UCA1 及其下游 HXK2,加速癌细胞能量代谢,从而促进 HCC 的生长。

奥沙利铂(OXA)是第 3 代铂类药物,耐受性大,治疗窗口宽。FOLFOX4(OXA+5-FU+亚叶酸钙)被纳入中国 HCC 国家临床实践指南,并于 2013 年被批准用于局部晚期或转移性 HCC 的全身治疗。然而,大多数 HCC 患者在治疗过程中会产生奥沙利铂耐药,导致治疗失败。AKT/mTOR 轴是导致 HCC 化疗耐药的主要信号通路。Huang 等^[25]研究发现,UCA1 通过抑制 miR-138-5p 表达和激活 AKT/mTOR 通路来促进 OXA 耐药。提示靶向 UCA1/miR-138-5p/AKT/mTOR 信号轴可能是克服奥沙利铂耐药的一种新的治疗选择。同时,Qian 等^[26]指出,MDR1 和 MRP1 的表达抑制以及 p-AKT 的激活导致 HCC 对阿霉素和 5-FU 的多药耐药。

2.5 UCA1 与胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer,PC)在恶性肿瘤中的发病率居第 9 位,病死率居第 4 位,5 年生存率只有 9%^[27]。因此,我们需要进一步探索胰腺癌发生的分子机制,寻求更加有效的肿瘤标志物及潜在的治疗靶点。

UCA1 在胰腺癌组织及细胞中的含量明显高于癌旁组织及细胞,一方面,Zhang 等^[28]发现,miR-135a 是抑制细胞增殖、诱导细胞 G1 期阻滞和凋亡的抑癌因子。UCA1 与 miR-135a 呈负相关,miR-135a 是 UCA1 的直接靶点,UCA1 通过靶向 miR-135a 促进癌细胞增殖及抑制细胞凋亡。另一方面,低氧微环境是实体肿瘤的重要特征,促进 PC 细胞释放外泌体,促进肿瘤血管生成。Guo 等^[29]发现,UCA1 在缺氧 PC 细胞和外泌体中的表达增强均受缺氧诱导因子 α 的调控,在缺氧 PC 细胞的外泌体中高度表达,并可通过外泌体转移至人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中。低氧外泌体 UCA1 在体内外均能促进血管生成。在机制上,UCA1 作为 miR-96-5p 的 ceRNA,缓解了 miR-96-5p 对 AMOTL2 表达的抑制作用,AMOTL2 通过正调控 MAPK/ERK1/2 信号通路,在促进血管内皮细胞增殖中发挥作用。表明低氧外泌体 UCA1 可以通过 miR-96-5p/AMOTL2/ERK1/2 轴促进血管生成。UCA1 还可调控信号通路影响 PC 细胞的恶

性生物学行为,例如 Hippo 通路是一种激酶级联反应,有助于维持胰腺腺泡细胞分化。MST1、MST2、MOB1、Lats1、p-Lats1 和 YAP 是 Hippo 通路的关键蛋白。Hippo 通路的抑制导致 YAP/TAZ/TEAD 的过度激活加速了肿瘤的发展。Zhang 等^[30]发现,UCA1 参与 YAP 的激活。UCA1 与 MOB1、Lats1 和 YAP 结合形成屏蔽复合物,从而维持 YAP 的活性,抑制 Hippo 激酶信号,促使 Hippo 通路失活,刺激参与 PC 细胞迁移和侵袭的靶基因表达。

在治疗方面,吉西他滨目前作为 PC 一线化疗药物,广泛应用于临床治疗,然而,治疗过程中易产生耐药性。由于 PC 缺乏有效的治疗策略,易发生耐药和预后不良,因此探索 PC 细胞耐药的潜在机制和发现新的分子靶点是克服其耐药的关键。Chi 等^[31]发现,缺氧诱导胰腺星状细胞活化,促进外泌体释放。低氧胰腺星状细胞衍生的外泌体将载有的 LncRNA UCA1 转移至 PC 细胞中,通过募集 EZH2 调节 SOCS3 基因区组蛋白甲基化水平,从而下调 SOCS3 的表达。体外和体内实验均证实,载有 LncRNA UCA1 的外泌体促进小鼠 PC 细胞恶性表型,抑制肿瘤细胞凋亡,促进吉西他滨耐药和肿瘤发生。提示 UCA1/EZH2/SOCS3 轴可作为降低 PC 化疗耐药性的潜在靶点。

3 结语

本文揭示了 LncRNA UCA1 在 GI 进展和化疗耐药中的调控作用。同时,UCA1 可作为消化系统肿瘤早期检测的标记物,其对早期 GI 的诊断潜力更高。UCA1 与传统肿瘤标志物联合使用时,可进一步提高早期 GI 的诊断率。例如在结直肠癌中,CEA 的 AUC 值为 0.690,UCA1 的 AUC 为 0.769,二者联合使用时,AUC 值进一步提高到 0.874^[32]。在胃癌中,Esfandi 等^[33]发现,不同原发部位的胃癌组织中的 UCA1 相对表达存在差异,原发于贲门处癌组织中的 UCA1 的表达降低,提示检测 UCA1 有助于判断肿瘤原发部位。目前,病理组织学检测仍作为肿瘤诊断的金标准,其具有侵入性,部分组织取材困难,存在一定风险。UCA1 在体液中的可用性将有助于检测其在体液中的表达,从而协助癌症的非侵入性诊断。

在治疗方面,开展的沉默 LncRNA UCA1 的策略在抑制 GI 进展和化疗耐药方面显示出良好的疗效。此外,针对 LncRNA UCA1 的靶向治疗也可以被开发用于癌症治疗。可以采取的方法包括双链 RNA 介导干扰(RNAi)和反义寡核苷酸(ASO)。RNAi 可诱导 UCA1 降解,而 ASO 可阻碍 RNA 剪接、功能蛋白复合物的形成以及成熟 RNA 的形成^[34]。事实上,通过短干扰 RNA 或短

发夹 RNA 敲低 lncRNA UCA1 已被证明可以逆转 GI 的耐药性。

此外,直接靶向 lncRNA UCA1 基因组位点是另一种在恶性肿瘤中下调 lncRNA UCA1 表达的方法。Ho 等^[35]使用 CRISPR 相关基因组编辑系统沉默了 HCT-116 人结肠癌细胞中 lncRNA UCA1 的表达,结肠癌细胞的集落能力增强,抑制了肿瘤细胞的迁移、侵袭。同时,Zhen 等^[36]设计了针对 lncRNA UCA1 的 gRNA,并通过靶向 UCA1 的 CRISPR/Cas9 系统将 gRNA 转染到 5637 膀胱癌细胞和 T24 膀胱癌细胞中,发现了 lncRNA UCA1 的显著下调,抑制了膀胱癌细胞的恶性行为。因此,在研究中,CRISPR/Cas9 系统是在基因组水平上抑制 lncRNA UCA1 表达以减轻耐药的潜在工具。LncRNA UCA1 还参与肿瘤的免疫调节过程,因此靶向 lncRNA UCA1 联合 PD-1 抑制剂在 CRISPR-Cas9 系统介导的 lncRNA UCA1 沉默后可能具有更好的协同效应。但是,针对沉默 lncRNA UCA1 的治疗方法目前仍处于临床前研究阶段,临床应用前可能还需要更加深入的研究。

另外,评估草药中的活性成分是确定下调 lncRNA 的另一个研究领域。例如,清胰化积方通过靶向 lncRNA AB209630 和 miR-373/EphB2-Nanog 信号增强 PC 对吉西他滨的敏感性^[37]。从姜黄根中提取的姜黄素可调节 lncRNA PVT1 和 EZH2 的表达,降低 PC 对吉西他滨的耐药性^[38]。此外,姜黄素通过下调结肠癌细胞 lncRNA KCNQ1OT1 降低结肠癌细胞对顺铂的耐药性^[39]。尽管,目前还没有相关 lncRNA UCA1 产物进入临床阶段,但是,相信随着研究的深入,能够为靶向 UCA1 进入临床应用提供理论基础,以期在 GI 的诊断、治疗、评估患者预后等方面提供新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118.
- [3] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4851-4858.
- [4] Xie XJ, Li X, Wang F, et al. Cellular localization and tissue expression pattern of UCA1, a non-coding RNA [J]. *J South Med Univ*, 2010, 30(1): 57-60.
- [5] Yang A, Liu X, Liu P, et al. LncRNA UCA1 promotes development of gastric cancer via the miR-145/MYO6 axis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021, 26(1): 33.
- [6] Wang CJ, Zhu CC, Xu J, et al. The lncRNA UCA1 promotes proliferation, migration, immune escape and inhibits apoptosis in gastric cancer by sponging anti-tumor miRNAs [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 115.
- [7] He XZ, Wang J, Chen J, et al. lncRNA UCA1 predicts a poor prognosis and regulates cell proliferation and migration by repressing p21 and SPRY1 expression in GC [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 605-616.
- [8] Cheng HD, Sharen GW, Wang ZY, et al. LncRNA UCA1 enhances cisplatin resistance by regulating CYP1B1-mediated apoptosis via miR-513a-3p in human gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 367-377.
- [9] Dai QQ, Zhang TQ, Pan JM, et al. LncRNA UCA1 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via recruiting EZH2 and activating PI3K/AKT pathway [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3882-3892.
- [10] Jiao CJ, Song ZM, Chen JM, et al. LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation through functioning as a ceRNA of Sox4 in esophageal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2960-2966.
- [11] Wang P, Liu XF, Han GH, et al. Downregulated lncRNA UCA1 acts as ceRNA to adsorb microRNA-498 to repress proliferation, invasion and epithelial mesenchymal transition of esophageal cancer cells by decreasing ZEB2 expression [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(18): 2359-2376.
- [12] Wang XH, Gao ZK, Liao J, et al. lncRNA UCA1 inhibits esophageal squamous-cell carcinoma growth by regulating the Wnt signaling pathway [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2016, 79(9-10): 407-418.
- [13] Zhu ZJ, Wang HL, Pang Y, et al. Exosomal long non-coding RNA UCA1 functions as growth inhibitor in esophageal cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20523-20539.
- [14] Cui MF, Chen MY, Shen ZM, et al. LncRNA-UCA1 modulates progression of colon cancer through regulating the miR-28-5p/HOXB3 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 6926-6936.
- [15] Song FL, Li LX, Liang DY, et al. Knockdown of long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 inhibits colorectal cancer cell proliferation and promotes apoptosis via modulating autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7420-7434.
- [16] Liu SJ, Li ZQ, Wang XY, et al. lncRNA UCA1 induced by SP1 and SP3 forms a positive feedback loop to facilitate malignant phenotypes of colorectal cancer via targeting miR-495 [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119569.
- [17] Luan YP, Li X, Luan YQ, et al. Circulating lncRNA UCA1 promotes malignancy of colorectal cancer via the miR-143/MYO6 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 790-803.
- [18] Xian ZY, Hu B, Wang T, et al. lncRNA UCA1 contributes to 5-fluorouracil resistance of colorectal cancer cells through miR-23b-3p/ZNF281 axis [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 7571-7583.

- [19] Yang YN, Zhang R, Du JW, et al. Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:164.
- [20] Yuan HH, Zhang XC, Wei XL, et al. LncRNA UCA1 mediates cetuximab resistance in colorectal cancer via the miR-495 and HGF/c-MET pathways[J]. *J Cancer*, 2022, 13(1):253-267.
- [21] Zhang Z, Li JZ, Wei ZW, et al. Correlation between expression levels of lncRNA UCA1 and miR-18a with prognosis of hepatocellular cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7):3586-3591.
- [22] Xiao JN, Yan TH, Yu RM, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulates the expression of Snail2 by miR-203 to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6):981-990.
- [23] Zhao BL, Lu YM, Cao XF, et al. MiRNA-124 inhibits the proliferation, migration and invasion of cancer cell in hepatocellular carcinoma by downregulating lncRNA-UCA1[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:4509-4516.
- [24] Hu ML, Wang XY, Chen WM. TGF- β 1 upregulates the expression of lncRNA UCA1 and its downstream HXK2 to promote the growth of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15):4846-4854.
- [25] Huang GL, Li L, Liang CY, et al. Upregulated UCA1 contributes to oxaliplatin resistance of hepatocellular carcinoma through inhibition of miR-138-5p and activation of AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(1):e00720.
- [26] Qian JQ, Sun P, Pan ZY, et al. Annonaceous acetogenins reverses drug resistance of human hepatocellular carcinoma BEL-7402/5-FU and HepG2/ADM cell lines[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11934-11944.
- [27] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [28] Zhang XB, Gao F, Zhou L, et al. UCA1 regulates the growth and metastasis of pancreatic cancer by sponging miR-135a[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9):1529-1541.
- [29] Guo ZY, Wang XF, Yang YH, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal long noncoding RNA UCA1 promotes angiogenesis via miR-96-5p/AMOTL2 in pancreatic cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22:179-195.
- [30] Zhang MT, Zhao Y, Zhang YL, et al. LncRNA UCA1 promotes migration and invasion in pancreatic cancer cells via the Hippo pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A):1770-1782.
- [31] Chi Y, Xin H, Liu ZY. Exosomal lncRNA UCA1 derived from pancreatic stellate cells promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer via the SOCS₃/EZH2 axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:671082.
- [32] Wang MH, Zhang ZJ, Pan D, et al. Circulating lncRNA UCA1 and lncRNA PGM5-AS1 act as potential diagnostic biomarkers for early-stage colorectal cancer[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7):BSR20211115.
- [33] Esfandi F, Taheri M, Kholghi Oskooei V, et al. Long noncoding RNAs expression in gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8):13802-13809.
- [34] Wang HH, Guan ZH, He KF, et al. LncRNA UCA1 in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64638-64650.
- [35] Ho TT, Zhou N, Huang J, et al. Targeting non-coding RNAs with the CRISPR/Cas9 system in human cell lines[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3):e17.
- [36] Zhen S, Hua L, Liu YH, et al. Inhibition of long non-coding RNA UCA1 by CRISPR/Cas9 attenuated malignant phenotypes of bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9634-9646.
- [37] Chen P, Wang MY, Wang CP. Qingyihuaji formula reverses gemcitabine resistant human pancreatic cancer through regulate lncRNA AB209630/miR-373/EphB2-NANOG signals[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6):BSR20190610.
- [38] Yoshida K, Toden S, Ravindranathan P, et al. Curcumin sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine by attenuating PRC2 subunit EZH2, and the lncRNA PVT1 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10):1036-1046.
- [39] Zheng ZH, You HY, Feng YJ, et al. LncRNA KCNQ1OT1 is a key factor in the reversal effect of curcumin on cisplatin resistance in the colorectal cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(7):2575-2585.

(收稿日期:2023-02-08)