

• 综 述 •

长链非编码 RNA 与宫颈癌

符文慧, 侯敢, 黄迪南

广东医科大学 生物化学与分子生物学研究所, 广东 湛江 524023

符文慧, 侯敢, 黄迪南. 长链非编码 RNA 与宫颈癌. 生物工程学报, 2019, 35(4): 598–606.

Fu WH, Hou G, Huang DN. Long non-coding RNA and cervical cancer. Chin J Biotech, 2019, 35(4): 598–606.

摘 要: 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNAs) 是 RNA 的其中一员, 其结构类似于 mRNA, 但由于没有保守的开放阅读框, 因此不能编码蛋白质。lncRNAs 曾被认为是基因转录后的异常现象或噪音, 没有任何的生物学功能。随着研究的进一步深入, 发现其可作为重要的调控分子参与人类正常或异常的生物学活动过程。lncRNAs 与神经系统功能、机体代谢紊乱以及肿瘤等疾病的发生发展密切相关。异常表达于宫颈癌的 lncRNAs 通过发挥抑制肿瘤或促进肿瘤的作用, 参与调控宫颈癌的各个生物学过程。文中结合最新报道就 lncRNAs 在宫颈癌的异常调节、分子调节机制和潜在临床应用方面进行综述。

关键词: 长链非编码 RNA, 宫颈癌, 异常调节, 分子调节机制, 潜在临床应用

Long non-coding RNA and cervical cancer

Wenhui Fu, Gan Hou, and Dinan Huang

Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China

Abstract: Long non-coding RNAs (lncRNAs) are members of RNA that are structurally similar to mRNA. They cannot encode proteins because they do not have a conserved open reading frame. lncRNAs were once regarded as abnormalities or noises or without any biological function after gene transcription. With the further development of research, it has been found that it can participate in normal or abnormal biological processes as an important regulator. lncRNAs are closely related to the development of nervous system function, metabolic disorders and tumors. lncRNAs abnormally expressed in cervical cancer participate in the regulation of various biological processes of cervical cancer by inhibiting or promoting tumors. This article reviews the recent reports on the abnormal regulation, molecular regulation mechanism and potential clinical application of lncRNAs in cervical cancer.

Keywords: long non-coding RNAs, cervical cancer, abnormal regulation, molecular regulation mechanism, potential clinical application

宫颈癌是严重威胁妇女健康的第 2 位恶性肿瘤, 每年全球新增宫颈癌病例约 49 万多例。近年

来我国宫颈癌的发生有明显上升和年轻化趋势^[1]。宫颈癌是由多种因素、多个基因以及多个环节共

Received: November 28, 2018; **Accepted:** January 29, 2019

Supported by: the First Science and Technology Project in Guangdong Province (No. 2008B030301023), Science and Technology Plan of Dongguan University (Nos. 200910815264, 2012108102016).

Corresponding author: Gan Hou. Tel: +86-769-22896350; E-mail: 414786517@qq.com

广东省首个科技项目 (No. 2008B030301023), 东莞高等院校科技计划 (Nos. 200910815264, 2012108102016) 资助。

同相互作用形成复杂分子调控机制的疾病。早期宫颈癌以手术切除为主,预后良好,而中晚期宫颈癌以手术联合放化疗为主,预后较差^[2]。宫颈癌的诊断和治疗缺乏监测肿瘤转移、判断预后、复发以及指导个体化治疗的特异性指标,所以,寻找理想有效的肿瘤分子标志物,对于提高宫颈癌的诊断和治疗具有重要意义。目前生命科学领域研究热门的肿瘤分子标志物是 lncRNAs。陈干涛等学者应用高通量 lncRNA 芯片技术检测宫颈癌组织和正常宫颈组织 lncRNA 表达谱的变化,共检测出 30 586 条 lncRNA,进行聚类分析和比较后,发现差异性表达的 lncRNA 共 22 043 条,其中 11 545 条表达上调,10 498 条表达下调^[3]。表明 lncRNA 在宫颈癌中扮演着重要的角色,而其在宫颈癌中具有什么功能和如何发挥作用值得探讨。

绝大多数人类基因组都能被转录,但仅有少于 2% 的基因组为蛋白质编码基因,其余基因组转录生成非编码 RNA (Non-coding RNA, ncRNAs)。ncRNAs 根据分子长度可分成两大类,即长度小于 200 nt 的短链非编码 RNA (Small non-coding RNA, sncRNAs) 和长度大于 200 nt 的长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNAs)。根据邻近蛋白编码转录本的相对位置, lncRNAs 可分为正义 lncRNAs、反义 lncRNAs、双向 lncRNAs、基因内 lncRNAs、基因间 lncRNAs^[4]。随着二代测序技术的发展, lncRNAs 在真核生物的生物学术功能和行为机制逐渐被阐明。研究表明, lncRNAs 可与 DNA、RNA 以及蛋白质相互作用,通过对 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 竞争抑制作用的不同分子机制调控细胞的生物学过程^[5-7]。 lncRNAs 不仅广泛参与机体正常的生长发育过程,而且与人类疾病的发生发展密切相关。研究表明多种 lncRNAs 在宫颈癌的发生发展及宫颈癌治疗后表达变化显著^[3,8]。因此,深入研究 lncRNAs

与宫颈癌之间的关系,有望为宫颈癌的临床诊断和有效治疗提供新的依据。 lncRNAs 在宫颈癌的异常调节详见图 1。

1 lncRNAs 在宫颈癌的异常调节

lncRNAs 在细胞的多个生物学进程中发挥功能,研究表明多种 lncRNAs 在宫颈癌中存在差异性表达,并且可作为抑癌基因或促癌基因参与宫颈癌细胞的生长、分化、迁移、侵袭以及凋亡等过程,从而影响宫颈癌的发生与发展进程^[3,9]。

1.1 lncRNAs 影响宫颈癌的进程和预后

宫颈癌是由多种因素、多个基因以及多个环节通过复杂的分子调节机制共同相互作用而引发的疾病。越来越多的研究表明 lncRNAs 可用于肿瘤的诊断和预后评估^[10-11]。Jin 等通过 lncRNA 微阵列芯片发现 *TCONS_00026907* 异常表达于宫颈癌。*TCONS_00026907* 在宫颈癌组织表达显著升高,且其可促进细胞周期、增殖、迁移和侵袭的过程,以及抑制细胞凋亡。机制研究表明沉默 *TCONS_00026907* 后, *miR-143-5p* 表达显著升高,而 *miR-143-5p* 下游的靶基因 *ELK1* 表达显著降低,进而抑制宫颈癌的发展进程^[12] (图 1a)。另外,从正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 至宫颈癌组织, Fan 等^[13] 发现炎症相关 lncRNA 白介素 7 受体 (Interleukin 7 receptor, *IL7R*) 表达呈递增趋势。高表达 *IL7R* 与肿瘤的大小、FIGO 分期、淋巴结转移呈正相关,且其高表达的患者整体生存率缩短,具有不良的预后。Cox 回归分析表明 *IL7R* 可作为宫颈癌独立的预后因子。功能实验显示干扰 *IL7R* 表达可抑制宫颈癌的生长,体外实验显示 Bcl-2 表达降低, caspase-3 表达升高,通过促进细胞凋亡进而抑制宫颈癌的生长;并且体内实验也显示肿瘤增殖标志物 Ki-67 表达降低而抑制宫颈癌的生长 (图 1b)。

与此相反,长链非编码 *MEG3*、*ZNF667-AS1*

在宫颈癌中低表达。母系表达基因 3 (Maternally expressed gene 3, *MEG3*) 是首个被发现的印记 lncRNA, 具有抑制肿瘤的作用, 其定位于染色体 14q32。*MEG3* 低表达于宫颈癌且与 FIGO 分期、肿瘤大小和淋巴结转移呈负相关^[14]。Wang 等^[15]通过 RT-PCR 和 Western blotting 分析显示过表达 *MEG3* 后, PI3K、AKT、MMP-2、MMP-9 和 Bcl-2 基因和蛋白表达都降低, 而 Bax 和 P21 基因和蛋白表达都升高。这表明在宫颈癌中 *MEG3* 通过调节 PI3K/AKT/Bcl-2/Bax/P21 和 PI3K/AKT/MMP-2/9 信号通路抑制宫颈癌的进程 (图 1c)。另外, 转录因子锌指蛋白 667 (Zinc finger protein 667, *ZNF667-AS1*) 也被称为 lncRNA *MORT*。其在宫颈癌中显著低表达, 且表达量与整体生存率、肿瘤大小和 FIGO 分期呈负相关, 而高表达 *ZNF667-AS1* 可降低宫颈癌细胞增殖和克隆能力^[16] (图 1d)。

1.2 lncRNAs 影响宫颈癌的侵袭和迁移

侵袭是肿瘤细胞转移过程中最关键的步骤, 其包括细胞基质的降解、肿瘤细胞动力分子通路的激活、细胞间链接的转变等^[17]。lncRNAs 对促进细胞的生长必不可少, 其异常表达有助于肿瘤细胞的生长存活。长链非编码 *ZEB1* 反义 1 (LncRNA *ZEB1* Antisense 1, *ZEB1-AS1*) 在宫颈癌中表达上调, 且其与宫颈癌侵袭和迁移的临床特性相关。Gan 等^[18]在实验中发现通过干扰 *ZEB1-AS1* 表达可显著降低 p-p38 表达, 表明沉默 *ZEB1-AS1* 可有效抑制 p38MAPK 信号通路。进一步实验发现相对于对照组, 共转染 *ZEB1-AS1*siRNA 和 p38MAPK 通路的抑制剂 SB203580 可使抑制上皮-间质转化 (Epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 相关的蛋白 E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 表达显著上调, 而促进 EMT 转化的波形蛋白 (Vimentin) 和 N-钙粘蛋白 (N-cadherin) 没有明显变化。此外, 干扰 *ZEB1-AS1* 后, 抑制 HeLa 细胞 EMT 转化过程可被 p38MAPK 激活剂茴香霉素逆转, 表明低表达

ZEB1-AS1 可通过阻断 p38MAPK 信号通路抑制 HeLa 细胞 EMT 转化, 进而抑制 HeLa 细胞侵袭和迁移 (图 1e)。另外, Huang 等发现同源盒基因转录物反义 RNA (Homeobox gene transcript antisense RNA, *HOTAIR*), 一种高表达于宫颈癌的 lncRNA, 其与宫颈癌的不良预后相关^[19]。Kim 等^[20]发现沉默 *HOTAIR* 后, VEGF 和 MMP-9 表达显著降低, E-cadherin 表达升高, 而 β -catenin 和 Vimentin 表达降低, 促进 EMT 转化的转录因子 Snail 和 Twist 表达降低, 从而抑制宫颈癌侵袭和迁移。这些标志物和转录因子都是肿瘤侵袭和迁移的重要参与者 (图 1f)。另外, 在 *HOTAIR* 沉默后, *miR206* 表达上调, 而 *miR206* 下游靶蛋白巨核细胞白血病因子 1 (Megakaryoblastic leukemia 1, *MKL1*) 表达下调, 并且可增加 *MKL1* 在胞质的分布, 表明 *HOTAIR* 通过抑制 *miR206* 表达进而促进 *MKL1* 表达和改变 *MKL1* 细胞内的分布从而促进宫颈癌侵袭和迁移。然而, *MKL1* 可结合 *HOTAIR* 启动子 *CArG* 盒活化 *HOTAIR* 转录, 并与 *HOTAIR* 形成正反馈而促进 *HOTAIR* 表达。总而言之, *MKL1* 是 *HOTAIR* 在宫颈癌侵袭和迁移的重要促发者^[21] (图 1f)。

1.3 lncRNAs 影响宫颈癌的凋亡和增殖

lncRNAs 通过调控肿瘤细胞的增殖和凋亡, 进而影响肿瘤细胞的转归。牛磺酸上调基因 1 (Taurine upregulated gene 1, *TUG1*) 是在宫颈癌表达上调的 lncRNA, 其与宫颈癌细胞的生物学特性和不良预后密切相关^[22]。Hu 等研究发现, 通过实验敲除 *TUG1*, 细胞凋亡的线粒体通路相关蛋白 Bcl-2 表达显著降低, caspase-3 表达显著升高, 从而促进宫颈癌细胞凋亡^[23] (图 1g)。此外, 宫颈癌高表达 lncRNA 1 (Cervical carcinoma high-expressed lncRNA 1, *CCHE1*) 其过表达可促进宫颈癌细胞增殖, 而敲除 *CCHE1* 则抑制细胞增殖^[24]。RNA pull-down 分析显示 *CCHE1* 生理上与 *PCNA*

mRNA 结合,两者之间相互作用,导致肿瘤增殖标志物增殖细胞核抗原(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达量上调,从而促进宫颈癌细胞增殖(图 1h)。另外,下调肌动蛋白纤维相关蛋白 1-反义 RNA 1 (Actin filament-associated protein 1-antisense RNA1, *AFAP1-AS1*) 和癌症相关区域长非编码 RNA (Cancer-associated region long non-coding RNA, *CARLo-5*)可使细胞发生 S 期阻滞, S 期相关蛋白 CDK2 和 Cyclin A2 表达量出现不同程度的下调,进而抑制 HeLa 细胞增殖能力。表明 *AFAP1-AS1* 和 *CARLo-5* 通过调节细胞周期而影响宫颈癌增殖^[25](图 1i 和 1j)。

1.4 lncRNAs 影响宫颈癌的放化疗抵抗作用

越来越多的研究表明, lncRNAs 可通过调节细胞周期、凋亡以及 DNA 损伤修复等方面发挥放化疗抵抗的功能^[26-29]。Iden 等发现人浆细胞瘤转化迁移基因 1 (Plasmacytoma variant translocation 1, *PVT1*), 一种显著高表达于宫颈癌的 lncRNA, 其高表达与化疗药物顺铂抵抗相关^[30]。同时, Shen 等^[31]也发现抑制 *PVT1* 表达可使 CaSki 细胞中 E-cadherin 表达显著升高, 而 Fibronectin 和 Vimentin 表达显著降低, 从而增加 CaSki 细胞对紫杉醇敏感性, 而高表达 *PVT1* 可诱导 EMT 转化而使宫颈癌细胞对紫杉醇产生抵抗。这表明 *PVT1* 通过促进 EMT 转化而促进宫颈癌细胞对紫杉醇产生抵抗(图 1k)。此外, 易感候选基因 2 (Cancer susceptibility candidate 2, *CASC2*) 是低表达于宫颈癌的 lncRNA。沉默 *CASC2* 表达可显著减弱顺铂抑制宫颈癌细胞增殖和提高半数致死量 (IC₅₀) 值, 而过表达则可增加顺铂抑制宫颈癌细胞增殖和降低 IC₅₀ 值。这表明低表达 *CASC2* 促进宫颈癌对顺铂抵抗。机制研究显示 *CASC2* 可竞争性抑制 *miR-21*, 从而使 *miR-21* 下游靶蛋白 PTEN (肿瘤抑制子) 表达上调, PTEN 通过调控 AKT 信号通路而促进宫颈癌细胞对顺铂化学敏感性^[32](图 1l)。

另外, 核富集丰富转录本 1 (Nuclear enriched abundant transcript 1, *NEAT1*)是高表达于放疗抵抗宫颈癌细胞的 lncRNA^[33]。沉默 *NEAT1* 表达可减弱放疗抵抗细胞增殖和减少电离辐射剂量, 而过表达 *NEAT1* 则相反。这表明高表达 *NEAT1* 与宫颈癌放疗抵抗密切相关。机制研究发现沉默 *NEAT1* 后, *miR-193b-3p* 表达上调, cyclin D1 表达下调而使细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 并且 caspase-3 和 caspase-9 表达上调而诱导细胞凋亡。这表明高表达 *NEAT1* 通过调节细胞周期和凋亡促进宫颈癌细胞对放疗抵抗(图 1m)。综上所述, 在宫颈癌放化疗中, lncRNAs 可通过一定的分子调节机制发挥放化疗抵抗功能。因此, 对宫颈癌患者的治疗, 尤其是放疗或化疗抵抗的患者, 通过调节 lncRNAs 可能是一个良好的选择。

2 lncRNAs 在宫颈癌的分子调节机制

2.1 lncRNAs 与蛋白质/mRNAs 的相互作用

lncRNAs 可与蛋白质、mRNA 或 miRNA 相互作用, 通过调节基因表达参与生命体基本的生物学功能, 例如基因印记、组蛋白修饰、mRNA 剪接等^[34]。宫颈癌相关 lncRNAs 可直接结合蛋白质或 mRNA 在转录后水平发挥调控作用。*LINC00473* 是高表达于宫颈癌的 lncRNA, 其高表达可促进宫颈癌细胞增殖和抑制细胞凋亡^[35]。机制研究显示 *LINC00473* 可直接与细胞增殖相关转录因子白介素结合因子 2 (Interleukin enhancer binding factor 2, *ILF2*)结合, 这对 *ILF2* mRNA 水平无影响, 但 *ILF2* 蛋白质水平发生了显著变化: 沉默 *LINC00473* 后, *ILF2* 蛋白半衰期缩短, 而过表达 *LINC00473* 后, *ILF2* 蛋白半衰期延长。这表明 *LINC00473* 可抑制 *ILF2* 蛋白降解, 从而促进宫颈癌细胞增殖和抑制细胞凋亡。此外, 宫颈癌高表达 *CCHE1* 可结合 *PCNA* 的 mRNA 使 *PCNA* 表达上调, 进而促进宫颈癌细胞增殖^[24]。这些研

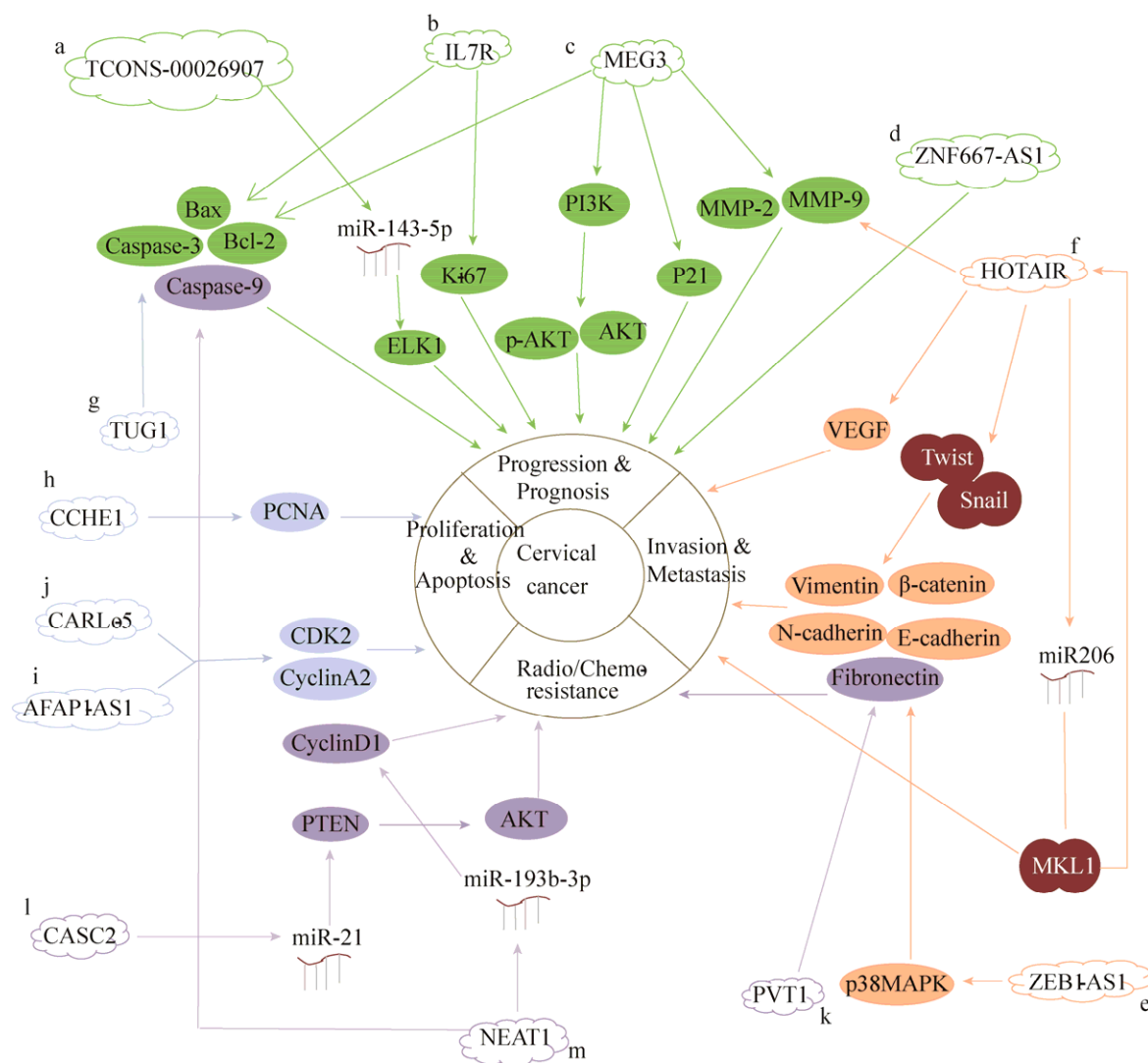


图1 lncRNAs在宫颈癌的异常调节

Fig. 1 Abnormal regulation of lncRNAs in cervical cancer. a: *TCONS_00026907* regulated *ELK1* to promote cervical cancer progression by inhibiting *miR-143-5p*^[12]. b: *IL7R* was an independent prognostic factor for cervical cancer via regulating Bcl-2, caspase-3 and Ki-67^[13]. c: *MEG3* inhibited cervical cancer progression by modulating PI3K/AKT/Bcl-2/Bax/P21 and PI3K/AKT/MMP-2/9 signaling pathways^[15]. d: *ZNF667-AS1* was associated with overall survival, tumor size, and FIGO stage of cervical cancer and inhibited cervical cancer cell proliferation and cloning^[16]. e: *ZEB1-AS1* regulated EMT-related protein E-cadherin to promote invasion and migration of cervical cancer cells via promoting p38MAPK signaling pathway^[18]. f: *HOTAIR* promoted invasion and migration of cervical cancer cells by regulating VEGF, MMP-9, EMT-related proteins E-cadherin, β -catenin and vimentin, transcription factors Snail and Twist, and regulating MKL1 through inhibiting *miR206*^[20-21]. g: *TUG1* inhibited apoptosis of cervical cancer cells by regulating Bcl-2 and caspase-3^[23]. h: *CCHE1* promoted proliferation of cervical cancer cells via regulating PCNA^[24]. i, j: *AFAP1-AS1* and *CARLo-5* promoted proliferation of cervical cancer cells by regulating cell cycle-associated proteins CDK2 and CyclinA2^[25]. k: *PVT1* promoted chemotherapy resistance of cervical cancer via regulating EMT-related proteins E-cadherin, Fibronectin and Vimentin^[31]. l: Low expression of *CASC2* regulated PTEN to promote chemotherapy resistance of cervical cancer by promoting *miR-21*^[32]. m: *NEAT1* regulated cyclin D1, caspase-3 and caspase-9 to promote radiotherapy resistance of cervical cancer by inhibiting *miR-193b-3p*^[33].

研究表明在宫颈癌发展的过程中, lncRNAs 与蛋白质或 mRNA 相互作用发挥着关键的作用。

2.2 lncRNAs 与 miRNAs 的相互作用

竞争内源 RNA (Competing endogenous RNA, ceRNA)假说是 ncRNA 家族中的 lncRNAs、mRNA、假基因和环状 RNA 通过其 miRNA 反应元件 (MiRNA response elements, MRE) 竞争性结合 miRNA, 从而调控基因的表达。也就是说 lncRNAs 可充当 ceRNA 在转录后水平上抑制 miRNA 表达和活性^[36-38]。Gao 等报道 *PVT1* 表达与 *miR-424* 呈负相关, 表明 *PVT1* 可通过负性调节 *miR-424* 表达而促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭, 从而促进宫颈癌的发展^[39]。另外, *CASC2* 可竞争性结合 *miR-21*, 使 *miR-21* 下游靶蛋白 PTEN 表达上调, 从而促进宫颈癌细胞对顺铂化学敏感性而抑制宫颈癌的发展^[32]。此外, *NEAT1* 也可作为 ceRNA 抑制 *miR-193b-3p* 表达, 从而使 *miR-193b-3p* 下游靶标 cyclin D1 表达上调, 加速细胞周期而促进宫颈癌的发展^[33]。综上所述, lncRNA 可充当“miRNA 海绵”抑制 miRNA 的表达, 使 miRNA 下游靶标表达上调或下调, 从而促进肿瘤或者抑制肿瘤的发展。

2.3 lncRNAs 的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)

全基因组关联研究 (Genome-wide association studies, GWAS) 揭示大量与疾病和性状相关的遗传变异关系密切, 其中至少有三分之一已识别的变异不在蛋白质编码基因内, 而是映射到非编码区间^[40]。Verhaegh 等首次报道 H19 基因的单核苷酸多态性与膀胱癌形成风险密切相关, 从此拉开了 lncRNA 的单核苷酸与肿瘤研究的序幕^[41]。多项研究表明抑癌基因或促癌基因单核苷酸多态性等体细胞突变在宫颈癌遗传易感性中起重要作用^[42-44]。Guo 等^[45]通过对 510 名宫颈癌患者与 713 名正常人进行病例对照分析发现 *HOTAIR* 内 3 个单倍体

标签 SNPs (rs920778, rs1899663 和 rs4759314)与宫颈癌形成风险关系紧密。其中在 *HOTAIR* 增强子基因内的 SNP rs920778 与宫颈癌有强关联性。相对于野生型 rs920778 CC 基因型, 携带 rs920778 (CT+TT) 突变基因型的患者形成宫颈癌的风险增加 2.17 倍。*HOTAIR* rs920778 SNP T 变异等位基因定位于 *HOTAIR* 内含子 2 区, 可增强位于 *HOTAIR* 内含子 2 区增强子的活性。并且相对于 rs920778 CC 者, 携带 rs920778 CT 或 TT 基因型的宫颈癌患者 *HOTAIR* mRNA 表达显著升高。这表明风险相关等位基因 T 与 *HOTAIR* 表达息息相关, 并且 SNP rs920778 可促进 *HOTAIR* 表达, 进而促进宫颈癌的遗传易感性。同时, Jin 等也报道 *HOTAIR* rs7958904 通过调节宫颈癌细胞增殖影响宫颈癌的遗传易感性^[46]。此外, 有研究表明 TNF 和 HNRNPL 相关免疫调节 lncRNA (TNF and HNRNPL related immunoregulatory lncRNA, *THRIL*) 基因的 rs7133268 可减少宫颈癌前病变的遗传易感性^[47]。这些研究表明 lncRNA 的单核苷酸多态性在宫颈癌的发生与发展中发挥重要作用。

3 lncRNAs 在宫颈癌的潜在临床应用

转移和复发是宫颈癌临床治疗的最大障碍。所以, 寻找有效的肿瘤标志物对提高宫颈癌的预后具有重要价值。lncRNAs 可用于宫颈癌的诊断和预后评估。例如, 受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 分析显示 *SPRY4* 内含子转录本 1 (*SPRY4* intronic transcript 1, *SPRY4-IT1*) 的表达是区分宫颈癌组织和正常组织的良好候选物 (灵敏度: 78.3%, 特异性: 63.6%), ROC 曲线下的面积 (Area under ROC curve, AUC) 为 0.741 (95% CI: 0.632–0.849, $P < 0.001$), 表明 *SPRY4* 用于宫颈癌的诊断准确性较高^[48]。此外, *HOTAIR* 也可用于区分宫颈癌组

织与正常组织 (敏感性: 60.6%, 特异性: 87.2%) 以及淋巴结是否发生转移 (敏感度: 85.1%, 特异性: 64.9%), 并且多因素 Cox 回归模型显示 FIGO 分期 ($P < 0.0001$, $HR = 1.994$, 95% CI: 1.359–2.927)、淋巴结转移 ($P = 0.005$, $HR = 2.636$, 95% CI: 1.348–5.156) 和 *HOTAIR* 表达水平 ($P = 0.012$, $HR = 2.863$, 95% CI: 1.263–6.490), 表明 *HOTAIR* 对宫颈癌诊断准确性高, 可作为宫颈癌预后评估的独立预测因子^[19]。综上所述, lncRNAs 中的 *SPRY4* 和 *HOTAIR* 是宫颈癌有前途的标志物, 可作为宫颈癌诊断指标和预后判断的良好标志物。

4 结语与展望

lncRNAs 贯穿于生物学过程的始终, 其通过各种不同的分子调节机制参与调控宫颈癌细胞的增殖、抗凋亡、迁移、放化疗抵抗等过程, 并且在宫颈癌发生发展过程中发挥着关键的作用。因此, 这些 lncRNAs 都是宫颈癌理想的分子标志物, 有望成为宫颈癌治疗的有效靶点。虽然在宫颈癌病理发展的机制中, lncRNAs 的研究已经取得了一定成就, 但宫颈癌的发生发展并非单因素决定, lncRNAs 参与宫颈癌发病具体的调控机制及功能模式有待进一步的深入研究, 有待与影响宫颈癌发病的其他因素相结合。例如: lncRNAs 与表观遗传学的研究, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、基因印迹、染色体重塑等方面; lncRNAs 与 miRNA 调控网络的研究以及 lncRNAs 与细胞信号转导通路的研究等。后续研究的工作重心应以现有的研究成果为切入点, 进一步深化 lncRNAs 调控宫颈癌发生发展机制的研究, 全面揭示其中的奥秘。lncRNAs 作为临床宫颈癌诊治的有效标志物必将具有广阔的应用前景。

REFERENCES

- [1] Xia Y, Zhang T, Zhang ZX, et al. Gene, human papillomavirus and serum related protein detection in New progress of the application of cervical cancer diagnosis. J Chin Pract Diagn Ther, 2008, 22(12): 924–927 (in Chinese).
- [2] Wang RG, Shen Y, Li Q, et al. DNA damage-induced lncRNA-UCA1 promotes HeLa cell proliferation. Chin J Biochem Mol Biol, 2015, 31(5): 505–513 (in Chinese).
- [3] Chen GT, Yang X, Cheng YX. Different expression profiles of lncRNA in cervical cancer tissues and its significance. Pract J Cancer, 2017, 32(4): 523–527 (in Chinese).
- [4] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. Nat Rev Genet, 2011, 12(12): 861–874.
- [5] Lu HZ, He Y, Lin L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1683–1691.
- [6] Heilmann K, Toth R, Bossmann C, et al. Genome-wide screen for differentially methylated long noncoding RNAs identifies *Esrp2* and lncRNA *Esrp2-as* regulated by enhancer DNA methylation with prognostic relevance for human breast cancer. Oncogene, 2017, 36(46): 6446–6461.
- [7] Ma ZH, Huang H, Wang JR, et al. Long non-coding RNA SNHG15 inhibits P15 and KLF2 expression to promote pancreatic cancer proliferation through EZH2-mediated H3K27me3. Oncotarget, 2017, 8(48): 84153–84167.
- [8] Cheng YX, Yang X, Chen GT. Significance of different expression profiles of lncRNA in cervical cancer before and after radiotherapy and chemotherapy. Med J Wuhan Univ, 2017, 38(2): 241–246, 333 (in Chinese).

- LncRNA 的表达谱变化及意义. 武汉大学学报: 医学版, 2017, 38(2): 241–246, 333.
- [9] Gibb EA, Becker-Santos DD, Enfield KSS, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(9): 1557–1563.
- [10] Kunej T, Obsteter J, Pogacar Z, et al. The decalog of long non-coding RNA involvement in cancer diagnosis and monitoring. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51(6): 344–357.
- [11] Dai MY, Chen SY, Wei XM, et al. Diagnosis, prognosis and bioinformatics analysis of lncRNAs in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95799–95809.
- [12] Jin XJ, Chen XJ, Hu Y, et al. LncRNA-TCONS_00026907 is involved in the progression and prognosis of cervical cancer through inhibiting miR-143-5p. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1409–1423.
- [13] Fan YY, Nan Y, Huang JJ, et al. Up-regulation of inflammation-related LncRNA-IL7R predicts poor clinical outcome in patients with cervical cancer. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20180483.
- [14] Zhang J, Yao TT, Wang YX, et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(1): 104–113.
- [15] Wang XG, Wang ZH, Wang JC, et al. LncRNA MEG3 has anti-activity effects of cervical cancer. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 636–643.
- [16] Zhao LP, Li RH, Han DM, et al. Independent prognostic Factor of low-expressed LncRNA ZNF667-AS1 for cervical cancer and inhibitory function on the proliferation of cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5353–5360.
- [17] Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 362–374.
- [18] Gan L, Chen Y, Liu H, et al. Long non-coding RNA ZEB1-antisense 1 affects cell migration and invasion of cervical cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition via the p38MAPK signaling pathway. *Gynecol Obstet Invest*, 2018: 1–9.
- [19] Huang L, Liao LM, Liu AW, et al. Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 717–723.
- [20] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 521–530.
- [21] Zheng P, Yin Z, Wu Y, et al. LncRNA HOTAIR promotes cell migration and invasion by regulating MKL1 via inhibition miR206 expression in HeLa cells. *Cell Commun Signal*, 2018, 16: 5.
- [22] Zhu J, Shi HR, Liu HN, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-138-5p-SIRT1 axis. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65253–65264.
- [23] Hu YY, Sun XW, Mao CC, et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. *Cancer Med*, 2017, 6(2): 471–482.
- [24] Yang M, Zhai X, Xia BR, et al. Long noncoding RNA CCHE1 promotes cervical cancer cell proliferation via upregulating PCNA. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7615–7622.
- [25] Li XR. Effects of cell proliferation, cycle, apoptosis and the expression of survivin gene after down-regulating the expression of lncRNA in Hela[D]. Zhanjiang: Guangdong Medical University, 2018 (in Chinese).
李相如. lncRNA 沉默对 Hela 细胞 survivin 基因表达以及细胞增殖、周期和凋亡的影响[D]. 湛江: 广东医科大学, 2018.
- [26] Jing L, Yuan W, Dong RF, et al. HOTAIR enhanced aggressive biological behaviors and induced radio-resistance via inhibiting p21 in cervical cancer. *Tumour Biol*, 2015, 36(5): 3611–3619.
- [27] Harries LW. Long non-coding RNAs and human disease. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(4): 902–906.
- [28] Lipovich L, Johnson R, Lin CY. MacroRNA underdogs in a microRNA world: evolutionary, regulatory, and biomedical significance of mammalian long non-protein-coding RNA. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(9): 597–615.
- [29] Hu XG, Jiang HJ, Jiang XJ. Downregulation of

- lncRNA ANRIL inhibits proliferation, induces apoptosis, and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells through regulating miR-125a. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(5): 331–338.
- [30] Iden M, Fye S, Li KG, et al. The lncRNA *PVT1* contributes to the cervical cancer phenotype and associates with poor patient prognosis. *PLoS ONE*, 2016, 11(5): e0156274.
- [31] Shen CJ, Cheng YM, Wang CL. LncRNA *PVT1* epigenetically silences miR-195 and modulates EMT and chemoresistance in cervical cancer cells. *J Drug Target*, 2017, 25(7): 637–644.
- [32] Feng YQ, Zou W, Hu CH, et al. Modulation of CASC2/miR-21/PTEN pathway sensitizes cervical cancer to cisplatin. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 623–624: 20–30.
- [33] Han DM, Wang JF, Cheng GH. LncRNA *NEAT1* enhances the radio-resistance of cervical cancer via miR-193b-3p/CCND1 axis. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2395–2409.
- [34] Maass PG, Luft FC, Bähring S. Long non-coding RNA in health and disease. *J Mol Med*, 2014, 92(4): 337–346.
- [35] Shi C, Yang YJ, Yu JP, et al. The long noncoding RNA *LINC00473*, a target of microRNA 34a, promotes tumorigenesis by inhibiting *ILF2* degradation in cervical cancer. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2157–2168.
- [36] Hendrickson DG, Hogan DJ, McCullough HL, et al. Concordant regulation of translation and mRNA abundance for hundreds of targets of a human microRNA. *PLoS Biol*, 2009, 7(11): e1000238.
- [37] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A *ceRNA* hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146(3): 353–358.
- [38] Guo HL, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*, 2010, 466(7308): 835–840.
- [39] Gao YL, Zhao ZS, Zhang MY, et al. Long noncoding RNA *PVT1* facilitates cervical cancer progression via negative regulating of miR-424. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1391–1398.
- [40] Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(23): 9362–9367.
- [41] Verhaegh GW, Verkleij L, Vermeulen SHHM, et al. Polymorphisms in the *H19* gene and the risk of bladder cancer. *Eur Urol*, 2008, 54(5): 1118–1126.
- [42] Yang YJ, Ren J, Zhang QZ. Distribution of human papilloma virus type 16 E6/E7 gene mutation in cervical precancer or cancer: a case control study in Guizhou Province, China. *J Med Virol*, 2016, 88(2): 345–350.
- [43] Pu Y, Zhang Z, Zhou B, et al. Association of an insertion/deletion polymorphism in *IL1A* 3'-UTR with risk for cervical carcinoma in Chinese Han Women. *Hum Immunol*, 2014, 75(8): 740–744.
- [44] Zhang W, Jiang YH, Yu QM, et al. *EGFR* promoter methylation, *EGFR* Mutation, and HPV infection in Chinese cervical squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(9): 661–666.
- [45] Guo LS, Lu XG, Zheng LJ, et al. Association of long non-coding RNA *HOTAIR* polymorphisms with cervical cancer risk in a Chinese population. *PLoS ONE*, 2016, 11(7): e0160039.
- [46] Jin H, Lu XY, Ni J, et al. *HOTAIR* rs7958904 polymorphism is associated with increased cervical cancer risk in a Chinese population. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3144.
- [47] Wang Y, Liu Y, Li ZY, et al. Association between *MALAT1* and *THRIL* polymorphisms and precancerous cervical lesions. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2018, 22(9): 509–517.
- [48] Cao Y, Liu YL, Lu XY, et al. Upregulation of long noncoding RNA *SPRY4-IT1* correlates with tumor progression and poor prognosis in cervical cancer. *FEBS Open Bio*, 2016, 6(9): 954–960.

(本文责编 陈宏宇)