

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 3 月 28 日 第 30 卷 第 6 期 (Volume 30 Number 6)



6 / 2022

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 255 NF- κ B相关信号通路在胃炎-癌疾病链中的作用机制
谢咚, 孙明瑜

临床研究

- 260 PRR11、HMGA2、ANXA10对结直肠癌TME术后早期复发的预测效能探讨
杨益, 朱丽芳, 曾庆亮
- 268 微小RNA-151a-3p及Notch2在结肠癌的表达及临床意义
徐镇钱, 赵嗣钰

文献综述

- 274 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用
王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

临床实践

- 280 急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血预测因子研究
范红星, 肖正武
- 287 轮状病毒性肠炎患儿肠道菌群与病情程度、肠道黏膜屏障功能及体液免疫的相关性
陈国琴, 王丽丽

消 息

- 267 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
279 《世界华人消化杂志》参考文献要求
294 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

郭津生, 复旦大学附属中山医院消化科主任医师, 研究生导师. 主要从事肝纤维化及肝硬化的基础与临床研究, 包括慢性肝病肝硬化与肝癌发生风险相关宿主遗传因素研究, 以及肝脏炎症、纤维化与免疫微环境对肿瘤发生的影响机制等内容. 上海市中西医结合器官纤维化学组副主任委员、美国肝病学会会员、亚太肝病学会会员. 国内外核心期刊发表论著一百余篇, 参加近二十余部肝病相关专著的撰写. 曾获亚太肝病年会青年研究者奖、中山医院十大优秀青年、复旦大学世纪之星等荣誉; 作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等五项. 主持国家自然科学基金重大研究计划培育项目及面上项目、上海市浦江人才计划、复旦大学青年基金等研究资助课题.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-03-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 255 Mechanism of action of NF- κ B related cell signaling pathways in progression of gastritis to carcinoma
Xie D, Sun MY

CLINICAL RESEARCH

- 260 Efficacy of PRR11, HMGA2, and ANXA10 in predicting early recurrence of colorectal cancer after total mesorectal resection
Yang Y, Zhu LF, Zeng QL
- 268 Clinical significance of expression of microRNA-151a-3p and Notch2 in colon cancer
Xu ZQ, Zhao SY

REVIEW

- 274 Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer
Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB

CLINICAL PRACTICE

- 280 Predictors of rebleeding in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Fan HX, Xiao ZW
- 287 Distribution of intestinal flora in children with rotavirus enteritis and its correlation with intestinal mucosal barrier function and humoral immunity
Chen GQ, Wang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 6 March 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, No. 180 Feng Lin Road, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xu Guo*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌

王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王柏清, 研究方向为消化系统肿瘤的早期诊断与治疗.

作者贡献分布: 本文由王柏清、王珏磊、李甜甜、王超完成; 孙光斌、张宝芹审校.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2021-03-29

修回日期: 2021-04-24

接受日期: 2022-03-21

在线出版日期: 2022-03-28

Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Jue-Lei Wang, Bao-Qin Zhang, Tian-Tian Li, Chao Wang, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Fifth Central Hospital of Tianjin, No. 41 Zhejiang Street, Binhai New Area, Tianjin 300450, China. Sun19660901@sina.com

Received: 2021-03-29

Revised: 2021-04-24

Accepted: 2022-03-21

Published online: 2022-03-28

Abstract

Pancreatic cancer is a kind of digestive tract malignant tumor that has high malignancy and is difficult to diagnose and treat. Recent studies have proved that long non-coding RNAs (lncRNAs) can mediate tumor genesis,

proliferation, migration, and metastasis by regulating epigenetic modification, alternative splicing, transcription, and protein translation. lncRNAs play an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. In this review, we review the role of lncRNAs in pancreatic cancer to provide possible diagnostic and therapeutic targets for the treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; lncRNA; Pancreatic cancer

Citation: Wang BQ, Wang JL, Zhang BQ, Li TT, Wang C, Sun GB. Role of long non-coding RNAs in development and progression of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(6): 274-279
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i6.274>

摘要

胰腺癌是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤. 近年研究发现, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可以通过调控表观遗传修饰、选择性剪接、转录和蛋白质翻译, 介导肿瘤的发生、增殖、迁移和转移, 在胰腺癌的发生发展中发挥着重要作用. 本文总结了最新有关lncRNA在胰腺癌发生发展中的研究, 以期在胰腺癌的诊治上提供新的临床思路.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; lncRNA; 胰腺癌

核心提要: 胰腺癌发病隐匿, 死亡率高, 早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物, 包括癌胚抗原、糖类抗原199、癌抗原724和某些microRNAs等, 其特异性和敏感性相对

较低,限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现,长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)是胰腺癌发病机制中的一个关键因素,可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌中的作用作一综述.

文献来源: 王柏清, 王珏磊, 张宝芹, 李甜甜, 王超, 孙光斌. 长链非编码RNA在胰腺癌发生发展中的作用. 世界华人消化杂志. 2022; 30(6): 274-279

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i6/274.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i6.274>

0 引言

胰腺癌发病隐匿,死亡率高,早期难以诊断. 胰腺癌诊断相关的标志物,包括癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原242和某些microRNAs等,其特异性和敏感性相对较低,限制了在胰腺癌诊断和预后判断中的临床应用. 近年越来越多的研究发现,LncRNA是胰腺癌发病机制中的一个关键因素,可能在胰腺癌的发生发展中发挥着重要的作用. 本文就LncRNA在胰腺癌发生发展中的作用作一综述.

1 长链非编码RNA概述

编码蛋白质的基因在整个基因组序列中所占的比例不到2%,剩下的大部分基因组不编码任何蛋白质,被称为非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA). 其中大于200个核苷酸的称为长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA). LncRNA不编码蛋白质的RNA,与环状RNA不同,LncRNA具有5'端帽和3'端多聚腺苷酸尾,类似于mRNA,但没有编码蛋白的能力,主要分布在细胞核和细胞质内,以RNA形式在多种层面上(如表观遗传学、转录等方面)调控基因的表达水平^[1]. 尽管LncRNA不能编码任何功能性蛋白,但它们参与了多种生物学过程,在维持细胞生长、分化和增殖中发挥着重要作用.

1.1 分类 LncRNA根据与编码基因的相对位置可分为五类. (1)正义LncRNA: 与相同链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (2)反义LncRNA: 与相反链的另一个蛋白质编码基因的一个或多个外显子相重叠; (3)双向LncRNA: 转录起始位点与相反链上编码蛋白质基因的转录起始位点非常接近,但转录方向相反; (4)基因内LncRNA: 来源于次级转录物的内含子区域; (5)基因间LncRNA: 来源于两个基因之间的区域^[2].

1.2 LncRNA的作用模式 LncRNA的作用模式有很多种分类方法,主要分为四大类. (1)信号: 作为一种信号转导分子,LncRNA会被特异性转录并参与特定信号通路的传递,从而调控下游基因的转录; (2)诱饵: LncRNA被转录后,可与DNA结合蛋白结合,阻断蛋白分子的作用,调节

下游基因的表达; (3)引导: LncRNA与蛋白质结合后,可将蛋白质复合物映射到特定的DNA序列; (4)支架: LncRNA可以作为支架,引导两种或两种以上的蛋白质组装形成蛋白质复合物,可实现信号之间的整合.

在细胞质中(图1),LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译. 在细胞核中(图2),LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如lincRNA-EPS: hnRNPL),支架(如RMRP与DDX5和ROR γ 的相互作用, Morrbid与PRC2相互作用)或诱饵分子(例如: NF- κ B p65)介导其分子功能^[3].

2 LncRNA与胰腺癌发生、发展的关系

胰腺癌死亡率高,一些血清肿瘤生物标志物如糖类抗原-199,糖类抗原242与癌胚抗原已被用于检测胰腺癌,但是由于阳性预测值低,目前不是一种理想的肿瘤早期诊断指标. 因此寻找一种新的肿瘤生物标志物和治疗靶点,对胰腺癌的早期诊断和预后预测具有重要意义. 近来的研究表明,LncRNA在肿瘤生物学中有多种功能,可通过多种机制和途径促进或抑制胰腺癌的发生发展,有望作为胰腺癌诊断的生物标记物和治疗靶点它们可能作为肿瘤早期诊断. 本文汇总了一些与胰腺癌有关的LncRNA,以及它们的作用机制及其潜在的临床价值,以期在胰腺癌的诊治上提供新的思路^[4-9].

2.1 LncRNA对细胞周期的影响 无限增殖能力是肿瘤细胞最大的特点之一,研究发现LncRNA在某些肿瘤(包括胰腺癌)的增殖过程中起重要作用.

2.1.1 HOX转录反义RNA: HOX转录反义RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR),作为HOX反义基因间RNA,由2158个核苷酸组成,以反转录方式调节基因表达,可以与PRC2结合,导致组蛋白甲基化和HOXD位点转录沉默^[10]. 在胰腺癌中,具有原癌基因的HOTAIR的表达上调可能通过染色质环和竞争性抑制等机制,促进细胞增殖,调节细胞周期,抑制癌细胞凋亡. Ma等^[11]发现,胰腺癌患者的HOTAIR和己糖激酶2(hexokinase, HK2)血清水平更高. 这两个因素的血清水平可用于准确预测胰腺腺癌及其预后. HOTAIR和HK2的过表达导致肿瘤细胞增殖的促进,LncRNA HOTAIR可能通过上调HK2来促进胰腺癌癌细胞能量代谢. Kim等^[12]研究提示,HOTAIR可通过其5'端与EZH2结合,EZH2在胰腺癌中的表达增加,如果EZH2表达下调,则具有抗肿瘤作用的miRNA,包括miR-34a的表达增加. 而敲除HOTAIR后,EZH2对miR-34a的抑制作用减弱,这也为胰腺癌的靶向

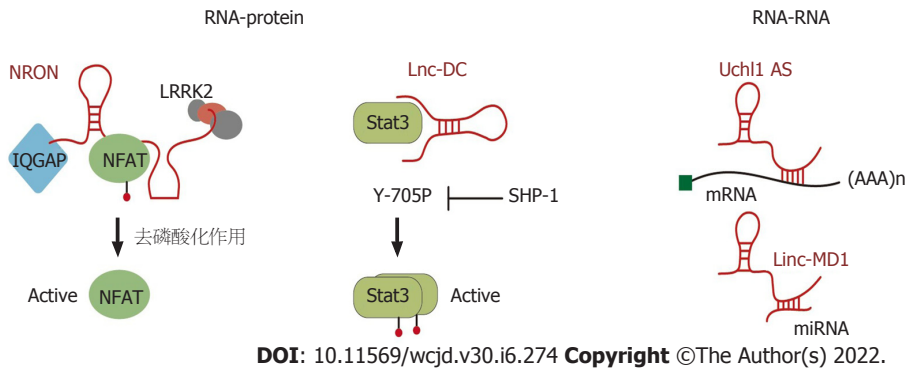


图 1 长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在细胞质中的作用模式. 在细胞质中, LncRNA通过RNA-蛋白质(如NRON和Lnc-DC)或RNA-RNA(如Uchl1-AS和Linc-MD1)相互作用发挥作用. NRON和Lnc-DC作为转录因子NFAT和STAT3的分子支架. Uchl1-AS通过碱基切割与靶基因相互作用以增强其翻译.

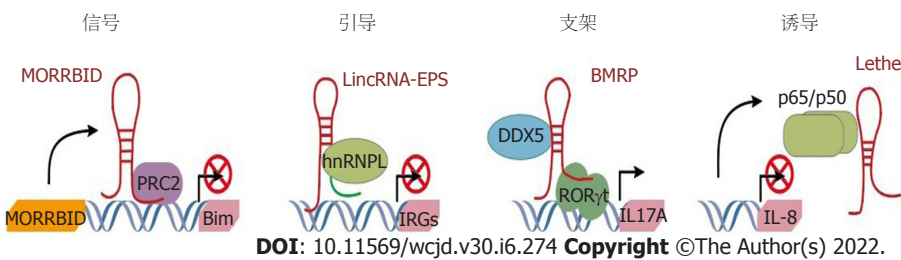


图 2 长链非编码RNA (long non-coding RNA, LncRNA)在细胞核中的作用模式. 在细胞核中, LncRNA可以与蛋白质相互作用作为指导(如LincRNA-EPS与hnRNPL), 支架(如RMRP与DDX5和RORγt, Morrbid与PRC2)或诱饵分子(如NF-κB p65)介导其分子功能.

治疗提供了新的途径^[13,14].

2.1.2 HOXA末端转录本反义RNA: HOXA末端转录本反义RNA (HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)是HOXA基因远端转录生成的一类长链非编码RNA^[15]. 研究显示HOTTIP是胰腺癌组织中最显著上调的LncRNA之一, 敲除HOTTIP可通过改变细胞周期导致细胞增殖停滞, 并抑制上皮间质转化减弱肿瘤细胞侵袭能力. Wong等^[16]研究提示非经典的反式HOTTIP-WDR5-MLL1途径在HOTTIP调控机制中通过促进致癌蛋白表达具有重要意义. 此外, HOTTIP受胰腺癌细胞中的miR-497调控, HOTTIP与胰腺癌组织中的miR-497水平呈负相关; 由于抑制性miR-497的缺失, HOTTIP在胰腺癌组织中表达上调. HOTTIP还通过经典的HOTTIP-HOXA13轴促进胰腺癌的进展. 也有研究报道, RNA干扰(siHOXA13)对HOXA13的敲除显示HOTTIP至少部分通过调节HOXA13促进肿瘤细胞增殖、侵袭和化疗耐药. HOTTIP可以和WDR5/MLL复合体结合, 沉默HOTTIP基因, 抑制HOXA 5'端基因表达. LncRNA HOTTIP可以通过调节AURKA蛋白激酶的表达, 影响胰腺癌细胞周期, 在胰腺癌的发生发展起重要作用, 有望成为胰腺癌特异性治疗和预后的靶向标志物^[17].

2.1.3 生长抑制特异性基因5: 细胞凋亡是细胞程序性死

亡的一种生理过程, 是细胞发育和维持体内平衡中不可缺少的一环, 而凋亡通路的异常是肿瘤细胞的一个重要特征. 生长抑制特异性基因5(growth arrest-specific transcripts 5, GAS5)在进化过程中结构和功能高度保守, 其家族成员众多, 它们的基因编码产物在微丝组装、细胞生长分化或凋亡、细胞周期调控等方面都具有重要功能. 有研究报道, GAS5作为一种细胞周期调节因子, 在胰腺癌组织中的表达显著降低, GAS5的过表达可显著抑制胰腺癌细胞的增殖^[18]. Liu等^[19]研究提示, LncRNA GAS5充当miR-221的竞争内源RNA, 通过直接结合并抑制miR-221的表达并增强细胞因子信号传导的抑制作用, 从而抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和吉西他滨耐药性、干细胞样特性和上皮-间质转化. Lu等^[20]人发现GAS5可能通过调节细胞周期蛋白依赖激酶6的表达来诱导G1/S期转换, 抑制GAS5表达可显著降低G0/G1期表达, 增加S期表达.

2.1.4 NUTF2P3-001: Li等^[21]研究发现, LncRNA-NUTF2P3-001与鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) mRNA表达呈正相关, 在胰腺癌中过度表达. 低氧诱导的LncRNA-NUTF2P3-001通过抑制miR-3923/KRAS途径促进胰腺癌的发生. LncRNA-NUTF2P3-001和KRAS mRNA的3'端非转录区域(UTR)序

列与mir-3923具有竞争性结合关系, mir-3923抑制剂也能消除LncRNA-NUTF2P3-001所引起的肿瘤抑制作用, 使KRAS表达降低, 胰腺癌细胞的增殖和侵袭在体内外均受到明显抑制。

2.2 LncRNA对浸润和转移的影响 侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征, 也是导致患者死亡的主要原因, LncRNA在多个层面参与其中。

2.2.1 ENST00000480739: ENST000480739位于12号染色体上。Sun等^[22]发现, 与相应的邻近非肿瘤组织相比, 胰腺癌中的LncRNA enst0000480739表达水平显著降低, 与胰腺癌患者预后呈负相关。进一步分析表明, LncRNA在肿瘤转移中的这种调节作用可能是通过上调骨肉瘤放大基因-9(recombinant osteosarcoma amplified 9, OS-9), 一种与缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)和HIF-1 α -脯氨酰羟化酶相互作用的蛋白, 胰腺组织中HIF-1的过度表达在肿瘤细胞对缺氧的适应以及侵袭和转移中起着关键作用。LncRNA-enst0000480739/OS-9/HIF-1通路有望成为治疗胰腺癌的靶向药物途径。

2.2.2 人肺腺癌转移相关转录本1: 人肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung denocarcinoma transcript 1, MALAT-1)位于11q13染色体上, 8700个核苷酸的长度, 属于基因间转录, 是一种进化上高度保守的LncRNA。MALAT1由多个启动子控制转录, 研究证实, MALAT-1的表达在胰腺癌细胞中更高, 抑制MALAT-1降低MMP-2和MMP-9基因的表达, 下调包括锌指转录因子Snail、Slug, 神经型钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)在内的EMT生物标记物, 并显著上调上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)的表达。MALAT1通过mir-217影响KRAS蛋白的水平, MALAT1基因敲除可抑制胰腺癌细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻断细胞周期从G0/G1期向S期的转变, 抑制细胞侵袭^[23]。

2.2.3 H19: H19位于染色体11q15.5上, 约2.3 kb, 是一个重要的与胰腺癌相关的LncRNA。最近的研究报道H19通过miR-675促进肿瘤转移, 加速上皮-间充质转化(EMT)进程。H19在癌组织中表达上调, 在有转移的原发性肿瘤中的表达水平也高于无转移的肿瘤。H19可以拮抗let-7, 增加HMGA2介导的EMT, H19表达降低会明显减少胰腺癌的侵袭和转移^[24,25]。Wnt信号通路在癌症发病机理中的关键作用已得到广泛认可。细胞周期蛋白依赖性激酶14诱导的低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6磷酸化是Wnt信号激活中的重要途径。Sun等^[26]研究提示, 在胰腺癌组织中, H19表达上调; H19敲低抑制胰腺癌的细胞增殖和迁移, LncRNA H19可以激活癌症中的Wnt信号传导, H19/miR-194轴通过PFTK1下游Wnt信号传导调节胰腺癌细胞的增殖和迁移。

2.3 LncRNA对血管生成的影响 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有高度生物活性的二聚体阳离子糖蛋白, 可特异性地作用于血管内皮细胞, 使之增殖、迁移、血管形成。VEGF可通过增加血浆酶原活化因子和血浆酶原活化因子抑制因子-1的mRNA表达, 促进新生毛细血管的形成。VEGF是最强的可增加血管通透性的物质之一, 可以诱导血浆蛋白溶酶酶原激活物和血浆溶酶酶原激活物抑制剂-1, 以及基质胶原酶、诱导组织因子等在内皮细胞的表达, 激发V3因子从内皮细胞中释放出来, 从而改变细胞外基质, 使其更易于血管生长^[27]。VEGF是血管生成最重要的一类因子, 研究发现, 抑制PI3K/AKT和MAPK/ERK1/2细胞信号通路能够下调VEGF蛋白表达, 进而抑制肿瘤新生血管的生成及浸润转移能力, 在一定程度上能预测肿瘤的大小和评估治疗效果。

3 LncRNA在胰腺癌耐药的作用及相关机制

胰腺癌发病隐匿, 早期不易发现, 多数患者就诊时已经失去了手术机会。化疗是改善不能手术的患者预后的重要手段。然而, 胰腺癌患者很容易对化疗产生耐药性。以吉西他滨为基础的单一治疗或联合治疗不会显著延长患者的总生存时间。因此, 寻找新的分子标记物对提高胰腺癌的早期诊断率, 探索耐药的分子机制对提高胰腺癌的治疗效果具有重要意义^[28]。

LncRNA MEG3在许多恶性肿瘤中被证实是一种肿瘤抑制因子。Zhou等^[29]构建了PVT1过表达胰腺癌细胞系, 发现耐药细胞的PVT1水平高于对照组, PVT1的敲降恢复了胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性, 而PVT1过表达则增加了耐药性, 提示高水平的PVT1在体外和体内均可促进胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。Ma等^[30]评估了MEG3在25例胰腺癌组织和8个细胞系中的表达模式, 在癌组织和癌细胞系中均观察到MEG3表达缺失。MEG3基因敲除可促进细胞增殖, 促进细胞迁移和侵袭, 诱导上皮-间充质转化, 提高成球能力和肿瘤干细胞特性, 降低体外对吉西他滨的化疗敏感性。Xiong等^[31]发现, GSTM3TV2通过竞争let-7, 上调L型氨基酸转运蛋白2和氧化型低密度脂蛋白受体, 从而增强吉西他滨耐药性。在吉西他滨耐药细胞中过表达的GSTM3TV2在体外和体内均可增强胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性。Yang等^[32]发现在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中, SLC7A11-AS1的过表达可以通过阻断SCF β -TRCP介导的NRF2泛素化和降解来清除活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而导致细胞内ROS的水平低, 这是维持癌症的必要条件。SLC7A11-AS1可能作为克服吉西他滨对胰腺癌治疗的耐药性的治疗靶标。钟岳等^[33]发现, LncRNA MIR31HG在胰腺癌

组织及胰腺癌细胞中均高表达, MIR31HG可能通过调控C-myc基因来影响胰腺癌细胞的增殖、迁移和耐药。下调MIR31HG表达可对胰腺癌细胞的迁移和增殖产生抑制作用, 增强胰腺癌细胞对5-氟尿嘧啶的敏感性, 降低其对5-氟尿嘧啶的耐药性。

4 LncRNA对胰腺癌治疗的影响

LncRNA广泛地参与到肿瘤的发生发展, 基因靶向治疗已经显示出巨大的发展前景, 已成为最有效和最具有前途的医学治疗手段之一。最近研究表明, LncRNA在表观遗传调控中的多重生物学功能, 可能是胰腺癌潜在的肿瘤生物标志物和治疗的靶点。

LncRNA作为肿瘤调节分子的重要性细胞周期使其成为一个有吸引力的治疗靶点, 因此, 有必要找到调节LncRNA的方法。等位基因特异性寡核苷酸(allele-specific oligonucleotide, ASO)的工作原理是与RNA杂交, 然后阻断RNA的作用。到目前为止, 美国食品和药物管理局批准了两种ASO作为药物: 用于治疗巨细胞病毒性视网膜炎的福米韦森和用于治疗纯合家族性高胆固醇血症的米波美森。通过研究LncRNA的异常表达及其调控机制, 可以通过调节异常表达的RNA进而设计靶向药物或提高化疗药物对胰腺癌敏感性, 为胰腺癌的治疗提供新的途径。H19是最早应用于胰腺癌治疗的LncRNA。有研究表明, H19调控下可以表达白喉毒素A链质粒载体BC-819, 其具有抗肿瘤作用, 吉西他滨与BC-819联合应用于动物模型中, 可以缩小动物体内肿瘤体积, BC-819局部联合全身化疗可为胰腺癌的治疗提供额外的疗效^[34,35]。

5 展望

胰腺癌缺乏有效的早期诊断和治疗方法, 近年来研究发现LncRNA在肿瘤中有差异表达, 在胰腺癌的早期诊断和治疗中具有巨大的潜力。但有关LncRNA的具体机制和调控方式尚不明确, 对其功能和调控机制的进一步研究将有助于胰腺癌的早期诊治。有理由相信, 随着对生物学功能和作用机制研究的深入, 我们对LncRNA在胰腺癌中的认识将进入一个新的阶段, 这将为胰腺癌的早期诊断和治疗提供新的视角^[25]。

6 参考文献

- Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2015; 22: 5-7 [PMID: 25565026 DOI: 10.1038/nsmb.2942]
- Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-166 [PMID: 22663078 DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902]
- Atianand MK, Caffrey DR, Fitzgerald KA. Immunobiology of Long Noncoding RNAs. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 177-198 [PMID: 28125358 DOI: 10.1146/annurev-immunol-041015-055459]

- Huang X, Zhi X, Gao Y, Ta N, Jiang H, Zheng J. LncRNAs in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 57379-57390 [PMID: 27429196 DOI: 10.18632/oncotarget.10545]
- Duguang L, Jin H, Xiaowei Q, Peng X, Xiaodong W, Zhennan L, Jianjun Q, Jie Y. The involvement of lncRNAs in the development and progression of pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2017; 18: 927-936 [PMID: 29053398 DOI: 10.1080/15384047.2017.1385682]
- Moschovis D, Gazouli M, Tzouvala M, Vezakis A, Karamanolis G. Long non-coding RNA in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 622-628 [PMID: 29118556 DOI: 10.20524/aog.2017.0185]
- Wang Y, Zhou L, Lu J, Jiang B, Liu C, Guo J, Xiao GG. Research progress on long non-coding RNAs and their roles as potential biomarkers for diagnosis and prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 457 [PMID: 32973402 DOI: 10.1186/s12935-020-01550-y.eCollection]
- Kong S, Tao M, Shen X, Ju S. Translatable circRNAs and lncRNAs: Driving mechanisms and functions of their translation products. *Cancer Lett* 2020; 483: 59-65 [PMID: 32360179 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.006]
- 成鉴晓, 江月萍, 任琳琳, 巩芮宁, 章程. lncRNA MEG3通过调控miR-543/PTEN分子轴抑制胰腺癌细胞增殖及转移的机制. *肿瘤防治研究* 2019; 46: 588-593 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1876]
- Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
- Ma Y, Hu M, Zhou L, Ling S, Li Y, Kong B, Huang P. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cancer cell energy metabolism in pancreatic adenocarcinoma by upregulating hexokinase-2. *Oncol Lett* 2019; 18: 2212-2219 [PMID: 31452722 DOI: 10.3892/ol.2019.10551]
- Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/ncr.2012.193]
- 葛繁梅, 刘宥君. 长链非编码RNA HOTAIR与实体肿瘤相关研究进展. *延安大学学报(医学科学版)* 2019; 17: 80-83
- Xie Z, Chen X, Li J, Guo Y, Li H, Pan X, Jiang J, Liu H, Wu B. Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 25408-25419 [PMID: 27028998 DOI: 10.18632/oncotarget.8323]
- Lian Y, Cai Z, Gong H, Xue S, Wu D, Wang K. HOTTIP: a critical oncogenic long non-coding RNA in human cancers. *Mol Biosyst* 2016; 12: 3247-3253 [PMID: 27546609]
- Wong CH, Li CH, He Q, Chan SL, Tong JH, To KF, Lin LZ, Chen Y. Ectopic HOTTIP expression induces noncanonical transactivation pathways to promote growth and invasiveness in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett* 2020; 477: 1-9 [PMID: 32120024 DOI: 10.1016/j.canlet.2020.02.038]
- Liao B, Chen R, Lin F, Mai A, Chen J, Li H, Xu Z, Dong S. Long noncoding RNA HOTTIP promotes endothelial cell proliferation and migration via activation of the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Biochem* 2018; 119: 2797-2805 [PMID: 29058802]
- Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *Prostate* 2015; 75: 693-705 [PMID: 25650269 DOI: 10.1002/pros.22952]
- Liu B, Wu S, Ma J, Yan S, Xiao Z, Wan L, Zhang F, Shang M, Mao A. lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 13: 472-482 [PMID: 30388621 DOI: 10.1016/j.omtn.2018.09.026]
- Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, Chen H, Jin J, Peng C,

- Li H, Shen B. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res* 2013; 354: 891-896 [PMID: 24026436 DOI: 10.1007/s00441-013-1711-x]
- 21 Li X, Deng SJ, Zhu S, Jin Y, Cui SP, Chen JY, Xiang C, Li QY, He C, Zhao SF, Chen HY, Niu Y, Liu Y, Deng SC, Wang CY, Zhao G. Hypoxia-induced lncRNA-NUTF2P3-001 contributes to tumorigenesis of pancreatic cancer by derepressing the miR-3923/KRAS pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 6000-6014 [PMID: 26755660 DOI: 10.18632/oncotarget.6830]
 - 22 Sun YW, Chen YE, Li J, Huo YM, Liu DJ, Hua R, Zhang JF, Liu W, Yang JY, Fu XL, Yan T, Hong J, Cao H. A novel long non-coding RNA ENST00000480739 suppresses tumour cell invasion by regulating OS-9 and HIF-1 α in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 2131-2141 [PMID: 25314054 DOI: 10.1038/bjc.2014.520]
 - 23 Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8031-8041 [PMID: 12970751 DOI: 10.1038/sj.onc.1206928]
 - 24 Li H, Yu B, Li J, Su L, Yan M, Zhu Z, Liu B. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 2318-2329 [PMID: 24810858 DOI: 10.18632/oncotarget.1913]
 - 25 汤首俊. 长链非编码RNA在胰腺癌中的研究进展. *中国普通外科* 2016; 25: 443-447 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.024]
 - 26 Sun Y, Zhu Q, Yang W, Shan Y, Yu Z, Zhang Q, Wu H. LncRNA H19/miR-194/PFTK1 axis modulates the cell proliferation and migration of pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2019; 120: 3874-3886 [PMID: 30474270 DOI: 10.1002/jcb.27669]
 - 27 杨小秋, 谈顺. 血管内皮生长因子研究进展及其与胰腺癌的相关研究. *海南医学* 2014; 25: 1157-1160 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2014.08.0448]
 - 28 熊光冰. 长链非编码RNA GSTM3TV2调控胰腺癌化疗耐药的功能与机制研究. 北京: 北京协和医学院 2017 [DOI: 10.7666/d.Y3278152]
 - 29 Zhou C, Yi C, Yi Y, Qin W, Yan Y, Dong X, Zhang X, Huang Y, Zhang R, Wei J, Ali DW, Michalak M, Chen XZ, Tang J. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/ β -catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. *Mol Cancer* 2020; 19: 118 [PMID: 32727463 DOI: 10.1186/s12943-020-01237-y]
 - 30 Ma L, Wang F, Du C, Zhang Z, Guo H, Xie X, Gao H, Zhuang Y, Kornmann M, Gao H, Tian X, Yang Y. Long non-coding RNA MEG3 functions as a tumour suppressor and has prognostic predictive value in human pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2018; 39: 1132-1140 [PMID: 29328401 DOI: 10.3892/or.2018.6178]
 - 31 Xiong G, Liu C, Yang G, Feng M, Xu J, Zhao F, You L, Zhou L, Zheng L, Hu Y, Wang X, Zhang T, Zhao Y. Long noncoding RNA GSTM3TV2 upregulates LAT2 and OLR1 by competitively sponging let-7 to promote gemcitabine resistance in pancreatic cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 97 [PMID: 31514732 DOI: 10.1186/s13045-019-0777-7]
 - 32 Yang Q, Li K, Huang X, Zhao C, Mei Y, Li X, Jiao L, Yang H. LncRNA SLC7A11-AS1 Promotes Chemoresistance by Blocking SCF ^{β -TRCP}-Mediated Degradation of NRF2 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020; 19: 974-985 [PMID: 32036249 DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.035]
 - 33 钟岳. 长链非编码RNA MIR31HG在胰腺癌中的表达及耐药性的相关研究. 西安: 中国人民解放军空军军医大学 2019
 - 34 Hanna N, Ohana P, Konikoff FM, Leichtmann G, Hubert A, Appelbaum L, Kopelman Y, Czerniak A, Hochberg A. Phase 1/2a, dose-escalation, safety, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of intratumoral administration of BC-819 in patients with unresectable pancreatic cancer. *Cancer Gene Ther* 2012; 19: 374-381 [PMID: 22498722 DOI: 10.1038/cgt.2012.10]
 - 35 李策, 侯科佐, 车晓芳, 曲秀娟, 刘云鹏. 长链非编码RNA与胰腺癌的研究进展. *解剖科学进展* 2017; 23: 193-196 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2017.02.023]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

