

• 综 述 •

单核苷酸多态性与肺癌易感性关系的研究进展^{*}

王若阳,冯楠楠,林虹燕 综述,钱碧云[△] 审校

(上海交通大学医学院公共卫生学院,上海 200025)

摘 要:肺癌受遗传因素与环境因素的共同影响。全基因组关联研究发现大量遗传位点的单核苷酸多态性与肺癌的发生相关,这些遗传位点广泛分布于蛋白编码区和非编码区。该文阐述了近年来全基因组关联研究及其相关的 Meta 分析中发现的与肺癌易感性有关的单核苷酸多态性位点,以及非编码 RNA 中与肺癌易感性相关的单核苷酸多态性位点,对肺癌遗传易感性的研究前景进行了讨论。

关键词:肺癌; 遗传易感性; 单核苷酸多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.003

文章编号:1673-4130(2018)10-1163-06

中图法分类号:R734.2

文献标识码:A

2016 年美国癌症学会的统计数据显示,肺癌在男性和女性患者中的平均病死率已分别达到 27% 和 26%,位居恶性肿瘤病死率之首^[1]。在我国,肺癌也严重威胁着人群的健康与生命质量。《2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析》显示,肺癌每年新发病例约 73.3 万,死亡病例达 59.1 万^[2]。环境是诱发肺癌的一个重要危险因素,尤其是吸烟^[3],但即使在相似的环境因素和生活方式下,不同个体和不同种族之间肺癌的发病风险仍有显著差异,提示个体的遗传易感性也发挥着非常重要的作用。

单核苷酸多态性(SNPs)是人类基因组中最常见的遗传变异,全基因组关联研究(GWAS)已经发现了大量与肺癌有关的 SNPs 位点。这些 SNPs 大多位于具有重要调节功能的基因上,可以通过控制香烟致癌物的代谢和解毒、DNA 加合物的修复、致癌物诱导的突变、调节免疫系统和细胞应激等来影响肺癌的发生和发展。不同种族的 GWAS 研究已经发现了大量与肺癌易感性有关的 SNPs 位点,见表 1。除了 GWAS,近几年来基于功能通路的 Meta 分析、非编码基因的 SNPs 研究也为肺癌相关的 SNPs 做出了进一步的补充,成为肺癌遗传易感性研究的新方向。

1 与肺癌易感性相关 SNPs 的 GWAS

2008 年 4 月,3 篇 GWAS 相关的文献几乎同时报道了 15q25.1 处存在肺癌的易感性位点^[4-6],引起了人们的广泛重视。之后,在不同种族、不同吸烟情况的人群中开展的 GWAS 陆续发现大量肺癌的易感性位点。这些 SNPs 中,15q24~25、5p15、6p21 在包括亚洲人和白种人等多个种族中都被证实与肺癌的发病有关。

1.1 5p 5p15.33 处包含两个与肺癌相关的基因,端粒酶逆转录酶(TERT)和唇腭裂跨膜蛋白 1 样蛋白(CLPTM1L)基因。TERT 基因编码人端粒酶反转录酶,负责保持端粒的序列扩增和端粒酶活性。TERT 在肿瘤细胞中的表达比正常细胞显著升高,可以不同程度地表达端粒酶,使细胞无限增殖^[7]。位于 TERT 基因的 SNPs 受到了广泛的关注,其中 rs2736100 在 13 个 GWAS 中被证实与肺癌的易感性相关,该位点位于 TERT 基因的调节区,突变后对人肺上皮细胞的核蛋白亲和活性降低,促进 TERT 的转录上调^[8]。同时,携带 rs2736100 碱基 C 的癌细胞更易发生 TP53 突变,提示端粒增长可能诱导 TP53 基因变异,或者是由于增长的端粒和 TP53 基因突变存在共同作用,增加癌症的易感性。CLPTM1L 的功能目前了解较少,CLPTM1L 在包括肺组织在内的各种组织中均有表达,该基因由同源基因 CLPTM1 得名,CLPTM1 位于 19p,与家族唇腭裂的表型有关,在卵巢癌细胞系中被认为是顺铂耐药的影响因素^[9]。

1.2 6p WANG 等^[10]的 GWAS 率先发现了分别位于人类白细胞抗原 B 伴随转录物 3(BAT3)和 MSH5 基因的 SNPs 位点 rs3117582 和 rs3131379 与肺癌的易感性有关,BRODERICK 等^[11]发现位于 TNXB 与肺癌发病高度相关的 SNP 位点 rs1150752。这些基因都位于染色体 6p21.33 区。BAT3 和 TNXB 位于人类主要组织相容性复合物Ⅲ(MHCⅢ),BAT3 主要编码核内蛋白,调控 DNA 损伤导致的 p53 乙酰化,是基因毒性应激反应的重要调节因子^[12]。TNXB 被发现与慢性阻塞性肺病有关^[13]。MSH5 可在细胞周期中发挥作用,维持基因组稳定和 DNA 复制的完

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573231)。

[△] 通信作者,E-mail:qianbiyun@126.com。

本文引用格式:王若阳,冯楠楠,林虹燕,等.单核苷酸多态性与肺癌易感性关系的研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1163-

整性^[14]。

1.3 15q 染色体 15q24~25.1 区含有 6 个编码基因,包括 PSMA4、CHRNA3、CHRNA4 和 CHRNA5、HYKK、IREB2。15q 处的多态性位点与肺癌的易感性已在多种人群中被验证^[11,15-16]。AMOS 等^[5]最先发现了染色体 15q25 中 rs1051730 和 rs8034191 与肺癌发病相关。THORGEIRSSON 等^[6]的 GWAS 发现该位点的变异与吸烟行为有关,变异后提高人体对香烟依赖性。关于 15q 处的 SNPs 对肺癌的影响机制是否存在除香烟依赖之外的其他途径,目前仍然存在争议。WU 等^[17]以基于中国人群的大型 GWAS 发现了位于 15q25 的 4 个 SNPs 能改变人群肺癌的易感性,这些 SNPs 在吸烟和非吸烟人群、男性和女性人群中对肺癌易感性的影响保持一致。CHRNA3、CHRNA 4 和 CHRNA 5 负责在神经组织或其他组织中编码烟碱

乙酰胆碱受体(nAChRs),烟碱受体可影响细胞的增殖和凋亡,并改变人体对尼古丁的依赖性。PSMA4 编码蛋白酶,并参与蛋白质的降解。IREB2 参与铁代谢,可能对氧化损伤有影响。

1.4 GWAS 的发展现状 目前已发现的易感性 SNPs 位点并不能完全解释肺癌的家族遗传,近年来欧洲人群的大样本 GWAS 很难再发现新的易感性位点,说明以目前的检测水平,欧洲人群中很难再发现频率高并能提高至少 20%肺癌发病风险的单核苷酸突变。另外,肺癌的遗传基础可能包括多种变异类型,例如遗传结构变异,如拷贝数变异、小片段的缺失或插入等。通过更全面的 SNPs 位点研究来发现罕见变异,评估结构性变异,进行多种群平行试验,都是未来 GWAS 的发展方向。

表 1 GWAS 中与肺癌易感性有关的 SNPs 位点

染色体	人种	组织学分类	SNPs	SNPs 所在基因
1p36.32	亚洲人	肺癌	rs9439519	AJAP1-NPHP4
1q23.2	高加索人	肺癌	rs2808630	CRP
2p13.3	高加索人	肺癌	rs4254535	GKN2-GKN1
3p24.1	高加索人	肺癌	rs1530057	RBMS3
3q26.32	高加索人	肺癌	rs1201296,rs9840545	TBL1XR1
3q28	高加索人,亚洲人	肺癌	rs7626795, rs10937405, rs4488809, rs9816619, rs4600802, rs13314271	IL1RAP,TP63
3q29	亚洲人	非小细胞肺癌	rs2131877,rs10433328,rs952481,rs4677657	C3orf21
4p15.31	高加索人	肺癌	rs10516367	KCNIP4
4q31	高加索人	肺癌	rs2202507,rs11099666	GYPA,ARHGAP10
5p15.2	高加索人	肺癌	rs1366625	
5p15.33	高加索人,亚洲人	肺癌	rs4975616, rs401681, rs31489, rs4635969, rs2736100, rs402710, rs4488809,rs2853677,rs465498	TERT,CLPTM1L
5q31.1	亚洲人	肺癌	rs247008	IL3-CSF2-P4HA2
5q32	亚洲人	肺癌	rs2895680	PPP2R2B-STK32A-DPYSL3
6q21.3	亚洲人	肺癌	rs3817963	BTNL2
6p21.31	亚洲人	肺腺癌	DQA1 * 03,DQA1 * 01	HLA-DQA1
6p21.32	亚洲人	肺癌	rs2395185	HLA-DRA
6p21.33~6p22.1	高加索人,亚洲人	肺癌	rs3117582,rs1150752,rs3131379,rs4324798,rs9295740,rs558702,rs9262143,rs1270942,rs2187668,rs7750641,rs389884,rs2256543,rs1235162,rs8321,rs13194504,rs3749971	BAT3, TNXB, MSH5, TRNAF-GAA, TRNAA-AGC, ORI2D3, TRNAL-UAA,TRNAA-UGC
6q22.2	亚洲人	肺癌	rs9387478	DCBLD1-ROS1
8q13.3	高加索人	肺癌	rs1481847	MSC
10p14	亚洲人	肺癌	rs1663689	GATA3
10q21.1	高加索人	肺癌	rs7910260	—
10q23.31	高加索人	肺癌	rs1926203	ACTA2
10q25.2	亚洲人	肺癌	rs7086803	VTI1A
10q26.11	高加索人	肺癌	rs855974	EMX2
12q12	高加索人	肺癌	rs11183940	—
12q23.1	亚洲人	肺鳞癌	rs12296850	SLC17A8-NR1H4, SCYL2, GAS2L3
13q12.12	亚洲人	肺癌	rs753955	MIPEP-TNFRSF19

续表 1 GWAS 中与肺癌易感性有关的 SNPs 位点				
染色体	人种	组织学分类	SNPs	SNPs 所在基因
13q13.1	高加索人	肺癌	rs11571833,rs56084662	BRCA2-K3326X,FRY
13q31.3	高加索人	肺癌	rs2352028	GPC5
14q13.1	高加索人	肺癌	rs1955504	AKAP6
15q15.2	高加索人	肺癌	rs748404,rs504417,rs11853991,rs12050604,rs2277532	UBR1,TGM5,TP53BP1
15q25.1	高加索人,亚洲人	肺癌	rs1051730,rs8034191,rs931794,rs12914385,rs938682,rs8042374,rs16969968,rs2036534,rs6495309,rs1394371,rs4887053,rs6495314,rs1996371,rs11638372,rs4887077,rs12594247,rs7163730,rs4461039,rs578776,rs13180,rs667282,rs12910984	PSMA4, CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5, HYKK (LOC123688 ①),IREB2
17q24.3	亚洲人	肺癌	rs7216064	BPTF
18q22.3	高加索人	肺癌	rs12956651	CBLN2
18p11.22	亚洲人	肺癌	rs11080466,rs11663246	FAM38B,APCDD1,NAPG
19q13.41	高加索人	肺癌	rs7259688	—
20p12.1	高加索人	肺癌	rs6080100	MACROD2
20q13.2	亚洲人	肺癌	rs4809957	CYP24A1
20q13.2	高加索人	肺癌	rs6069045(rs7353629②)	DOK5
22q12.1	高加索人	肺鳞癌	rs17879961	CHEK2-I157T
22q12.2	亚洲人	肺癌	rs753955,rs17728461,rs36600	MIPEP-TNFRSF19, MTMR3-HORMAD2-LIF

注:①之前的基因名称;②之前的 rs 号;—表示无此项

2 基于通路和功能对 GWAS 数据的 Meta 分析

mRNA 的剪切与 mRNA 的正常表达密切相关,一旦剪切紊乱,可能会产生功能域改变的异常蛋白,促进癌症的发生。PAN 等^[18]从已发表的 8 篇 GWAS 中调查与 mRNA 剪切相关基因的 SNPs,发现位于染色体 20q13.33 PRPF6 基因的 6 个 SNPs 与肺癌相关。危险性等位基因使 PRPF6 mRNA 表达升高,造成致癌亚基 ZAK 激酶的异常剪切,在健康肺组织中诱发肺癌的发生。另外,SHEN 等^[19]在中国人群中也发现了与 mRNA 剪切相关基因 SRSF7,PTBP2 和 HNRNPQ 的 SNPs 与非小细胞肺癌的发生有关。

脂肪酸代谢紊乱在肺癌的发生发展中起着重要的作用,YIN 等^[20]发现了脂肪酸代谢基因的 28 个 SNPs 与肺癌的发生相关,其中 26 个 SNPs 位于 19 号染色体的 CYP4F3 基因,CYP4F3 编码细胞色素 P450 超家族酶中的一员,是脂肪酸氧化的主要催化剂。其中 rs4646904 能够改变 CYP4F3 基因外显子的剪切效率,突变后提高 CYP4F3 表达水平,进而增加肺癌的易感性。

表皮生长因子受体(EGFR)是在细胞增殖和凋亡过程中发挥调节作用的跨膜蛋白。SEOW 等^[21]从 GWAS 数据库中用携带 EGFR 突变的亚洲非吸烟女性做肺腺癌的病例对照研究,发现了两个新的与肺腺癌有关的位点:位于 BPTF 基因的 rs7216064 和位于 BTNL2 基因的 rs3817963。WANG 等^[22]同样对亚洲非吸烟女性肺癌的 GWAS 做 Meta 分析,发现了 3 个与肺癌相关的位点:染色体 6p21.1 的 rs7741164、9p21.3 的 rs72658409 和 12q13.13 的 rs11610143。

亚洲非吸烟女性的肺癌易感性位点大多不同于欧洲吸烟人群,说明肺癌的遗传易感性和的发病机制受不同种群和吸烟状态的影响。

3 非编码 RNA 的 SNPs 与肺癌的易感性

超过 90%的疾病相关 SNPs 位于非编码区,大多数非编码基因的突变集中在脱氧核糖核酸酶 I (DNase I)标记的 DNA 延伸区,干扰转录因子的结合,或者改变等位基因染色质状态,一小部分突变在 3'非编码区(3'-UTR),干扰微小 RNA(miRNA)的结合或者产生新的 miRNA 结合位点^[23]。在非编码 RNA 中,miRNA 和长链非编码 RNA(lncRNA)是最被广泛关注的两类。

3.1 miRNA 的 SNPs 与肺癌易感性 miRNA 是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,成熟的 miRNA 首先结合在靶 mRNA3'非编码区(3'UTR),下调 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译,miRNA 至少调节 30%的蛋白编码基因的表达,影响肿瘤的发生、增殖、凋亡和转移等生物进程^[24]。

miRNA 序列功能性的 SNPs 与肺癌的发病风险和生存有关,发生在 miRNA 序列的 SNPs 影响成熟 miRNA 的形成和结合活性。miRNA-146a^[25]、miRNA-196a2^[26]的 SNPs 相继被证实与肺癌有关。CHEN 等^[27]的 Meta 分析从 15 个研究中发现 miRNA 的 27 个 SNPs 与肺癌的易感性和患者生存有关。例如,miRNA-196a2 rs11614913 突变后增加肺癌发病风险。随后,REN 等^[28]的 Meta 分析提出 miRNA-146a rs2910164 的单核苷酸多态性与肺癌的发生

有关。

3.2 lncRNA 的 SNPs 与肺癌易感性 长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子,在不同水平上参加基因表达的调节,包括染色体修饰、转录、转录后加工等过程^[29]。CARLo-5^[30]、CCAT2^[31]、SOX2OT^[32]、LUADT1^[33]、LOC146880 和 ENST00000439577^[34]被认为是致癌 lncRNA,在非小细胞肺癌中高表达,而 MEG3^[35]和 TUG1^[36]被认为是抑癌 lncRNA,在非小细胞肺癌中低表达。随着高通量技术的发展,越来越多与肺癌诊断和预后相关的 lncRNA 相继被检测出来^[37-38]。FENG 等^[39]发现大量位于 lncRNA 启动子区的异常甲基化能够影响 lncRNA 的表达,进而影响非小细胞肺癌的发生。

lncRNA 的单核苷酸多态性在多种癌症的发生、发展中起着重要的作用^[40],不断有证据显示,lncRNA 的 SNP 与癌症的发生和化疗反应有关。YUAN 等^[41]通过基于欧洲人群的 8 篇 GWAS 来验证常染色体中 15 531 个 lncRNAs 的 690 564 个 SNPs 与肺癌的关系,发现了位于染色体 1p31.1 的 lncRNA NEXN-AS1 中一个 SNP 位点 rs114020893,该位点突变后能够改变 lncRNA NEXN-AS1 的二级结构和自身稳定性,进而影响肺癌包括肺腺癌和肺鳞癌的易感性。ZNRD1 已被证实参与多种癌症的形成与发展^[42],具有抑癌作用,ZNRD1-AS1 是位于 ZNRD1 上游的一个 lncRNA,可下调 ZNRD1 的表达。LI 等^[43]的研究首先发现,相对于癌旁组织,癌组织中的 ZNRD1-AS1 表达上调,ZNRD1 下调,在 ZNRD1-AS1 基因编码区寻找 SNP 位点,发现 rs9261204 和 rs3757328 均能显著增加肺癌的易感性。GONG 等^[44]发现 HOTTIP、H19 和 CCAT2 中存在与肺癌发病风险显著相关的 SNPs,并且 MALAT1、H19、CCAT2、HOTAIR 和 ANRIL 的 SNPs 与肺癌患者以铂为基础的化疗反应有关。HU 等^[45]发现位于 8q24 的 lncRNA CASC8 rs10505477 在男性中突变后能够降低肺癌的发病风险,并减少肺腺癌的发生。

4 展 望

癌症是正常组织祖细胞和干细胞恶性增殖的结果,其发病机制复杂,诱发因子也非常多。目前关于环境因素、遗传因素、随机因素在影响癌症的发生过程中发挥的作用仍然存在较大的争议^[46-47]。随着 GWAS 的发展,研究者不仅仅关注染色体上基因多态性位点的发掘,而且越来越注重对不同人群肺癌特征的深入研究,如肺癌的各种病理组织类型、人群的吸烟状态、不同种族等,使肺癌的 GWAS 越来越丰富和深入。单一 GWAS 其样本量往往较小,将多项 GWAS 数据合并进行 Meta 分析,不仅增加初筛的样本量,提高验证的准确性,往往也能发现单一研究所不能发现的位点。此外,通过寻找在肺癌中异常表达

的非编码 RNA,发现与肺癌发生、转移、诊断和预后密切相关 SNPs,有望在今后的诊疗中作为潜在的靶点。

由于肺癌患者 5 年生存率较低,因此,早期诊断是提高肺癌患者生存率的关键。目前的研究逐渐倾向于先通过 GWAS 找出遗传学上的重要标记,再进一步采取系统的生物学方法:以 SNP、基因、通路为基础的关联研究,来正确地识别与癌症进展相关的候选基因与通路,两者联合的数据在识别候选基因及其功能上远比单独的数据集的分析更有意义。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1-7.
- [3] VAZ M, HWANG S Y, KAGIAMPAKIS I, et al. Chronic cigarette Smoke-Induced epigenomic changes precede sensitization of bronchial epithelial cells to Single-Step transformation by KRAS mutations[J]. Cancer Cell, 2017, 32(3):360-376.
- [4] HUNG R J, MCKAY J D, GABORIEAU V A, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25[J]. Nature, 2008, 452(7187):633-637.
- [5] AMOS C I, WU XIFENG, BRODERICK P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1[J]. Nat Genet, 2008, 40(5):616-622.
- [6] THORGEIRSSON T E, GELLER F, SULEM P, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease [J]. Nature, 2008, 452(7187):638-642.
- [7] FERNANDEZ-GARCIA I, ORTIZ-DE-SOLORZANO C, MONTUENGA L M. telomeres and telomerase in lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(10):1085-1088.
- [8] WEI R R, DEVILBISS F T, LIU W Q. Genetic polymorphism, telomere biology and Non-Small lung cancer risk [J]. J Gene, 2015, 42(10):549-561.
- [9] YAMAMOTO K, OKAMOTO A, ISONISHI S, et al. A novel gene, CRR9, which was up-regulated in CDDP-resistant ovarian tumor cell line, was associated with apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280(4):1148-1154.
- [10] WANG Y F, BRODERICK P, WEBB E, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk [J]. Nat Genet, 2008, 40(12):1407-1409.
- [11] BRODERICK P, WANG Y F, VIJAYAKRISHNAN J, et al. Deciphering the impact of common genetic variation on lung cancer risk: a genome-wide association study [J]. Cancer Res, 2009, 69(16):6633-6641.
- [12] SASAKI T, GAN E C, WAKEHAM A, et al. HLA-B-associated transcript 3 (Bat3)/Scythe is essential for p300-

- mediated acetylation of p53[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(7): 848-861.
- [13] ARTIGAS M S, WAIN L V, SHRINE N, et al. Targeted sequencing of lung function loci in chronic obstructive pulmonary disease cases and controls [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170222.
- [14] STOJIC L, BRUN R, JIRICNY J. Mismatch repair and DNA damage signalling[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3(8/9): 1091-1101.
- [15] ZANETTI K A, WANG Z M, ALDRICH M, et al. Genome-wide association study confirms lung cancer susceptibility loci on chromosomes 5p15 and 15q25 in an African-American population[J]. *Lung Cancer*, 2016, 98(1): 33-42.
- [16] CHENG Y, WANG C, ZHU M, et al. Targeted sequencing of chromosome 15q25 identified novel variants associated with risk of lung cancer and smoking behavior in Chinese[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(5): 552-558.
- [17] WU C, HU Z B, YU D K, et al. Genetic variants on chromosome 15q25 associated with lung cancer risk in Chinese populations[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5065-5072.
- [18] PAN Y C, LIU H L, WANG Y R, et al. Associations between genetic variants in mRNA splicing-related genes and risk of lung cancer: a pathway-based analysis from published GWASs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 44634.
- [19] SHEN W, YIN R, WANG C, et al. Polymorphisms in alternative splicing associated genes are associated with lung cancer risk in a Chinese population[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(3): 238-242.
- [20] YIN J Y, LIU H L, LIU Z S, et al. Pathway-analysis of published genome-wide association studies of lung cancer: A potential role for the CYP4F3 locus[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(6): 1663-1672.
- [21] SEOW W J, MATSUO K, HSIUNG C A, et al. Association between GWAS-identified lung adenocarcinoma susceptibility loci and EGFR mutations in never-smoking Asian women, and comparison with findings from Western populations[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(2): 454-465.
- [22] WANG Z M, SEOW W J, SHIRAIISHI K, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple lung cancer susceptibility loci in never-smoking Asian women[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(3): 620-629.
- [23] HRDLICKOVA B, DE ALMEIDA R C, BOREK Z, et al. Genetic variation in the non-coding genome: Involvement of micro-RNAs and long non-coding RNAs in disease[J]. *Bio Dis*, 2014, 1842(10): 1910-1922.
- [24] LEWIS B P, BURGE C B, BARTEL D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [25] WANG Z X, CAO Y, JIANG C P, et al. Lack of association of two common polymorphisms rs2910164 and rs11614913 with susceptibility to hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40039.
- [26] GUO J, JIN M J, ZHANG M W, et al. A genetic variant in miR-196a2 increased digestive system cancer risks: a meta-analysis of 15 case-control studies[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30585.
- [27] CHEN Z W, XU L, YE X Y, et al. Polymorphisms of microRNA sequences or binding sites and lung cancer: a Meta-Analysis and systematic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61008.
- [28] REN Y G, ZHOU X M, CUI Z G, et al. Effects of common polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 on lung cancer susceptibility: a meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(6): 1297-1305.
- [29] RICCIUTI B, MENCARONI C, PAGLIALUNGA L, et al. Long noncoding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(2): 18.
- [30] LUO J, TANG L, ZHANG J, et al. Long non-coding RNA CARLo-5 is a negative prognostic factor and exhibits tumor pro-oncogenic activity in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11541-11549.
- [31] QIU M T, XU Y T, YANG X, et al. CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5375-5380.
- [32] HOU Z B, ZHAO W, ZHOU J, et al. A long noncoding RNA Sox2ot regulates lung cancer cell proliferation and is a prognostic indicator of poor survival[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53(8): 380-388.
- [33] QIU M, XU Y, WANG J, et al. A novel lncRNA, LU-ADT1, promotes lung adenocarcinoma proliferation via the epigenetic suppression of p27 [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(8): 1858.
- [34] FENG N N, CHING T, WANG Y, et al. Analysis of microarray data on gene expression and methylation to identify long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 37233.
- [35] LU K H, LI W, LIU X H, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 461.
- [36] ZHANG E B, YIN D D, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(5): 1243.
- [37] WANG P, LU S H, MAO H L, et al. Identification of biomarkers for the detection of early stage lung adenocarcinoma by microarray profiling of long noncoding RNAs [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(2): 147-153.
- [38] CHENG Z L, BAI Y N, WANG P, et al. Identification of long noncoding RNAs for the detection of early stage lung squamous cell carcinoma by microarray analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13329-13337.
- [39] FENG N N, WANG Y, ZHENG M, et al. Genome-wide a-

analysis of DNA methylation and their associations with long noncoding RNA/mRNA expression in non-small-cell lung cancer[J]. Epigenomics, 2017, 9(2):137-153.

[40] LV Z, XU Q, YUAN Y. A systematic review and meta-analysis of the association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk[J]. Mutat Res, 2017, 771(1):1-14.

[41] YUAN H, LIU H L, LIU Z S, et al. A novel genetic variant in long non-coding RNA gene NEXN-AS1 is associated with risk of lung cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):34234.

[42] GUO L W, WEN J, HAN J, et al. Expression quantitative trait loci in long non-coding RNA ZNRD1-AS1 influence cervical cancer development[J]. Am J Cancer Res, 2015, 5(7):2301-2307.

[43] LI D, SONG L, WEN Z M, et al. Strong evidence for LncRNA ZNRD1-AS1, and its functional Cis-eQTL locus contributing more to the susceptibility of lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(24):35813-35817.

[44] GONG W J, YIN J Y, LI X P, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6):8349-8358.

[45] HU L, CHEN S H, LV Q L, et al. Clinical significance of long Non-Coding RNA CASC8 rs10505477 polymorphism in lung cancer susceptibility, Platinum-Based chemotherapy response, and toxicity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(6):545.

[46] TOMASETTI C, LI L, VOGELSTEIN B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention[J]. Science, 2017, 355(6331):1330-1334.

[47] WU S, POWERS S, ZHU W, et al. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development[J]. Nature, 2016, 529(7584):43-47.

(收稿日期:2017-10-20 修回日期:2017-12-28)

• 综 述 •

液体活检在多发性骨髓瘤中的应用及研究进展*

辛成德, 吴洪坤, 刘畅 综述, 周琳[△] 审校
(海军军医大学附属长征医院实验诊断科, 上海 200003)

摘 要: 近年来,“实时液体活检”逐渐应用于临床的诊断、治疗等活动中,其基本思想是运用血液、尿液、胸腹水、脑脊液等样本来替代肿瘤组织进行病理学、分子生物学、免疫学等方面的检测。液体活检具有非侵入、动态、可重复、风险低等特点,可用于观察肿瘤进展、治疗效果(包括复发后治疗)及评估肿瘤转移风险和“提示肿瘤大小”,显示出极好的临床应用前景。目前多发性骨髓瘤的检测多采用骨髓穿刺涂片、血尿M蛋白等,会对患者造成创伤且无法动态监测患者对药物的疗效,具有一定的局限性。该文就液体活检在多发性骨髓瘤这一血液系统恶性肿瘤的诊断、治疗监测、预后评估等方面的应用进行阐述。

关键词:液体活检; 多发性骨髓瘤; 循环肿瘤细胞; 循环肿瘤DNA; 循环RNA; 外泌体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.004 **中图法分类号:**R730.43

文章编号:1673-4130(2018)10-1168-05 **文献标识码:**A

随着医学科技的进步及精准医学概念的深入人心,临床上对肿瘤的检测要求越来越高。目前肿瘤检测的金标准仍然是组织活检,但组织活检需要手术或穿刺取材,对取样者有较高的技术要求且对患者有一定的创伤性,因而无法多次定期取材。然而在肿瘤治疗过程中,患者体内微环境的改变、肿瘤内部异质性及抗癌药物的选择压力,肿瘤细胞基因组及表观遗传学可发生改变并导致肿瘤耐药的产生^[1],这就对肿瘤的动态监测提出了更高的要求。液体活检可用来监测肿瘤患者对治疗的反应及预测肿瘤复发,还可帮助临床医师在患者未出现临床症状时发现早期的肿瘤。

在 2015 年的十大科技进展中,液体活检名列其中。

1 液体活检简介

液体活检的检测对象包括血液、尿液、胸腹水、脑脊液等体液中的循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、循环RNA、外泌体等。

1.1 循环肿瘤细胞 循环肿瘤细胞(CTC)是指因侵袭、脱落、手术操作等内外部因素进入血液循环的肿瘤细胞,这类细胞可随血液循环在多个器官和组织定植形成转移灶,导致肿瘤的复发及远处转移。但循环肿瘤细胞在外周血中丰度很低,大约为 1~1 000 个细胞/10 mL,血液来源的细胞与肿瘤细胞的比值约

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81600172)。

作者简介:辛成德,男,硕士研究生在读,主要从事多发性骨髓瘤中 lncRNA 作用机制的研究。 [△] 通信作者, E-mail:lynnzhou36@smmu.edu.cn。

本文引用格式:辛成德,吴洪坤,刘畅,等.液体活检在多发性骨髓瘤中的应用及研究进展[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1168-1172.