

- [17] 高伊星,李鹏,蒋春华,等. 久居高原青年官兵脑功能的变化特征及其相关因素研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(10):1001-1004.
- [18] 卢冠男,孙宏. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征认知损害与脑源性神经营养因子相关性的研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 18(7):88-90.
- [19] LIU M, LUO P, WANG Z, et al. Changes of serum Tau, GFAP, TNF- α and malonaldehyde after blast-related traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2014, 17(6):317-322.
- [20] 王军,程萍萍,袁俊英,等. 缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织神经细胞凋亡情况及 Tau、p-Tau 蛋白表达变化[J]. 山东医药, 2016, 56(15):36-38.
- [21] WU H, LI Z, YANG X, et al. SBDPs and Tau proteins for diagnosis and hypothermia therapy in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1):225-229.
- [22] LV H Y, WU S J, GU X L, et al. Predictive value of neurodevelopmental outcome and serum TauProtein level in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Clin Lab, 2017, 63(7):1153-1162.
- [23] KVARI E, HERRMANN F R, BOURAS C, et al. Amyloid deposition is decreasing in aging brains: an autopsy study of 1 599 older people[J]. Neurology, 2014, 82(4):326-331.

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-04-13)

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在结直肠癌中的研究进展^{*}

杨 洋¹, 王战争¹综述, 马艳侠^{2△} 审校

(1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院检验科, 陕西咸阳 712000)

摘 要: 结直肠癌(CRC)是全球第三大恶性肿瘤。长非编码 RNA(lncRNA)是一种长度大于 200 个核苷酸的不编码蛋白质的 RNA。各种疾病中 lncRNA 的异常表达通过不同方式参与其增殖、凋亡、转移和分化等。在 CRC 也发现了 lncRNA 的异常表达。本文阐述了不同 lncRNA 在 CRC 中的作用, 以及它们临床应用的潜在价值。

关键词: 结直肠癌; 长非编码 RNA; 增殖; 侵袭; 临床应用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 15. 026

中图法分类号: R446. 9

文章编号: 1673-4130(2018)15-1883-05

文献标识码: A

结直肠癌(CRC)是全世界最常见的肿瘤之一, 其中在男性中排第三、在女性中排第二。在 2012 年, 约有 140 万人被诊断为 CRC, 约 693 900 人死于 CRC^[1]。根据最新美国癌症统计学调查发现 CRC 的患病率以及病死率依旧位于前三^[2]。尽管诊断和治疗方面有所改善, 但亚洲地区 CRC 患病率仍然有上升趋势^[1]。传统 CRC 的化疗会引起不良的副作用, 且晚期 CRC 患者 3 年, 5 年生存率没有得到改善。因此, 确定早期诊断和治疗靶点的生物标记物是十分必要的。随着全基因组测序技术的发展, lncRNA 受到越来越多的关注。在 CRC 中也发现了 lncRNA 的异常表达。最近的研究表明, 机体的 lncRNA 异常表达与 CRC 的发生、发展、侵袭及转移等过程密切相关^[3]。lncRNA 是一类长度大于 200 核苷酸(NT)的非编码长链 RNA 分子^[4-5]。绝大多数由 RNA 聚合酶 II 转录并经可变剪接而来, 广泛存在于细胞核^[6]。lncRNA 由于没有开放阅读框, 所以没有翻译功能^[6-8]。根据 lncRNA 在基因组上的位置可分为正义、反义、双向、基因内和基因间 5 种类型^[7]。目前研究者在 CRC 组织及细胞已发现多种异常表达的 lncRNA, 并证实其在癌细胞增殖、凋亡、侵袭、转移及治疗预后等方面发挥重要作用。

1 参与 CRC 增殖、侵袭和转移

尽管 lncRNA 的功能和作用机制尚未完全知晓, 但研究表明它们通过多种机制的基因表达和调控, 在细胞增殖和转录水平上具有潜在的作用。结肠癌相关转录因子 1(CCAT1)和结肠癌相关转录因子 2(CCAT2)是位于 8q24. 21 位点的 lncRNA, CCAT1 和 CCAT2 的表达均与原癌基因 MYC 的表达相关^[9]。CCAT1 和 CCAT2 在 CRC 中表达显著高于非癌组织^[9-11]。研究发现, CRC 组织 CCAT1 的平均表达水平比正常肠黏膜组织高 235 倍, 在外周血样本中有 40% 的患者表达上调, 提示 CCAT1 高表达与 CRC 发生、发展显著相关^[12]。HE 等^[13]发现, c-myc 可以直接结合它的启动子区域促进 CCAT1 转录从而增强 CCAT1 在 CRC 细胞的表达, 使得癌细胞扩散与入侵。CCAT2 在 CRC 中过度表达, 促进肿瘤生长、转移和染色体的不稳定性^[11]。与微卫星不稳定(MSI)CRC 患者相比, 微卫星稳定(MSS)CRC 患者中 CCAT2 表达更高^[9, 11], 而两者间 CCAT1 水平比较差

^{*} 基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-177)。

[△] 通信作者, E-mail: 13991038586@163. com。

本文引用格式: 杨洋, 王战争, 马艳侠. 长链非编码 RNA 在结直肠癌中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1883-1887.

异无统计学意义。

CDKN1A 反义 DNA 损伤活化 RNA 的启动子 (PANDAR), 一种位于 6p21. 2 的 lncRNA^[14]。PANDAR 是一种参与 CRC 进展的新分子。研究发现, PANDAR 的表达水平在 CRC 组织和细胞中高于相邻的非肿瘤组织和正常结肠上皮细胞^[14-15]。敲除 PANDAR 可抑制细胞生长, 迁移和侵袭, 阻滞细胞周期以及诱导 CRC 细胞凋亡。PANDAR 表达与局部浸润, 淋巴结转移和 TNM 分期显著相关^[15]。高表达 PANDAR 的 CRC 患者生存率比低表达者低。

浆细胞变异易位 1 (PVT-1) 定位于染色体 8q24, 在 CRC 中高度表达^[9, 16]。PVT-1 在 CRC 细胞中产生抗凋亡活性, 有可能作为 CRC 患者的预后指标^[16], 但是并未证实 PVT-1 与复发和预后有关^[9]。

结直肠癌差异表达基因 (CRNDE) 是调节 CRC 增殖的一个关键性因素。CRNDE 位于第 16 号染色体, 在 CRC 中高表达, 并在调节肿瘤细胞过程如增殖、转移中起关键作用^[17-20]。有研究证实, CRNDE 过表达与 CRC 病理分期和肿瘤大小呈正相关^[17, 19]。敲低 CRNDE 显著抑制肿瘤增殖, 并在体外和体内引起 CRC 细胞凋亡。CRNDE-h 与 CRC 区域淋巴结转移和远处转移相关^[21]。

肺腺癌转移相关转录本 1 (MALAT 1) 定位于染色体 11q13, 全长 8. 7kb。XU 等^[22]首次报道位于 MALAT 1 的 3' 末端的 5 个片段 (6918NT-8441NT) 是在 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭的生物学过程中起关键作用。JI 等^[23]发现 MALAT1 的过表达可促进体外细胞增殖和迁移。在 CRC 中, MALAT1 可以结合 SFPQ, 从而从 SFPQ/PTBP2 复合物中释放聚嘧啶-结合蛋白 (PTBP2), 增加的 PTBP2 促进细胞增殖和迁移。此外, MALAT1 可能通过 PRKA 激酶锚定蛋白 9 (AKAP-9) 在体外和体内促进 CRC 细胞增殖, 侵袭和转移^[24], 而 MALAT1 也可通过促进 CRC 细胞中丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (SRPK1) 催化的丝氨酸-精氨酸剪接因子 1 (SRSF1) 磷酸化而增加 AKAP-9 的表达^[25]。

锌手指反义 1 (ZFAS 1) 在 CRC 组织和细胞系中显著上调^[26-27], 能够促进细胞迁移、CRC 细胞侵袭和转移^[27]。ZFAS 1 主要通过和细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK 1) 相互作用, 干预细胞周期进程从而抑制细胞凋亡^[26]。

最近发现锌指 E 盒结合蛋白 1 反义 RNA 1 (ZFEB1-AR1) 在 CRC 组织中的表达明显高于癌旁正常结肠组织。此外, 其表达与肿瘤的大小, 分化程度, TNM 分级, 转移, 浸润深度及 Dukes 分型有显著相关性, 但与性别, 年龄, 部位和组织无关^[28]。

转录因子 MYC 可调节的 lncRNA (MYCLOs) 可以通过调节 MYC 靶基因如 CDKN1A (p21) 和 CDKN2B (p15) 在细胞增殖和细胞周期中起重要作用^[29]。其中, MYCLO-1、MYCLO-2 和 MYCLO-3 调节 c-MYC 促进细胞增殖^[29]; MYCLO-4、MYCLO-5 和

MYCLO-6 抑制 MYC 增殖细胞的功能^[30]。

INK4 基因座 (ANRIL) 是从编码三种肿瘤抑制基因 (p15、p16、ARF) 的 INK4 基因座转录的 lncRNA。以前研究表明, ANRIL 抑制 p15 和 p16, 正向调节 pRb 通路, 抑制正常成纤维细胞衰老。然而, 最近研究说明 ANRIL 在 CRC 组织中表达上调, 与 CRC 发病有关^[31]。与相邻的非肿瘤组织相比, CRC 组织显示出更高水平的 ANRIL。此外, 高度的 ANRIL 表达与降低的存活率显著相关。

尿路上皮癌相关 1 (UCA1) 在 CRC 中能促进肿瘤发展^[32]。CRC 组织中的 UCA1 含量高则预后差^[32-33]。UCA1 沉默诱导 G0/G1 生长停滞和 CRC 细胞凋亡, 抑制 CRC 细胞的细胞增殖和转移^[33-34]。然而, UCA1 在体内功能和分子机制仍不清楚。

LncRNA 也可作为肿瘤抑制因子抑制细胞增殖。BRAF 激活非编码 RNA (BANCR) 表达在正常组织中与 CRC 组织相比显著下调, BANCR 的过表达抑制了体外和体内的 CRC 细胞生长。其机制与通过调节 p21 的 G₀/G₁ 细胞周期阻滞和凋亡增强的诱导相关^[35]。

母体表达基因 3 (MEG3) 是一种基于 RNA 的肿瘤抑制因子。过表达的 MEG 在体外和体内显著抑制 CRC 细胞增殖^[36]。在 CRC 中, MIR-211 促进细胞增殖和肿瘤生长^[37]。LOC285194 特异性抑制 MIR-211^[37], 从而抑制 CRC 增殖^[37-38]。LOC554202 过度表达抑制 CRC 细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[39-40]。部分是通过激活特定的半胱氨酸蛋白裂解级联反应来调节细胞凋亡^[39]。在 CRC 中, BC032913 通常是低表达的, BC032913 通过增强金属蛋白酶组织抑制剂 3 (TIMP3) 的 mRNA 和蛋白表达, 并抑制 Wnt / β -catenin 通路活性, 从而抑制体外和体内的 CRC 转移^[41]。

2 临床应用

LncRNA 从一个以前被忽视的基因组的区域, 成为潜在的新来源表达疾病进展、复发和预后的有用生物标记物。LncRNA 表达水平的显著上升或下降, 取决于疾病状, 并常参与 CRC 的增殖、侵袭和转移。这为 lncRNA 实现其临床使用价值奠定了理论基础。

CCAT1 和 CCAT2 参与 CRC 的增殖和转移, 其表达水平是预测 CRC 患者无复发生存和总体率生存的独立因素^[9]。所以 CCAT1 和 CCAT2 可作为 CRC 复发和预后的生物标志物。CCAT1 在代表肿瘤发生的早期阶段的组织中高表达; 腺瘤性息肉和肿瘤近端结肠上皮以及疾病的后期 (例如肝转移)。CCAT1 是 CRC 和肿瘤相关组织的高度特异性且易于检测的标记物, 具有非常高的灵敏度^[12]。CCAT1 和 CCAT2 在血清中表达升高也为以后检测其表达水平提供了一个简便、可行的方向。此外, 由于 CCAT2 与 CRC 的微卫星状态相关, 对于 MSS CRC, CCAT2 可能是一个潜在的治疗靶点。

CRNDE 在 CRC 中的重要作用, 它具有干预治疗 CRC 潜在治疗靶点的潜力^[17, 19, 21]。此外, CRNDE 是

一种在 CRC 早期被激活的 lncRNA^[42], 具有组织特异性, 在许多正常成人组织中几乎不表达^[20]。它也是一种可用于对 CRC 诊断尤其是早期诊断提供临床价值。CRC 细胞系和结肠直肠组织中的主要转录物同种型是 CRNDE-a, -b, -d, -e, -f, -h 和 -j。除 CRNDE-d 外, 已知的 CRNDE 剪接变体在肿瘤性结直肠组织中上调; 单独 CRNDE-h 的表达水平对于腺瘤与正常组织显示出 95% 的灵敏度和 96% 的特异性^[43]。有研究^[21]证明外泌体 CRNDE-h 在 CRC 患者的血清中可检测到, 稳定, 并且来自肿瘤细胞。外周血外泌体 CRNDE-h 的检测可作为无创性血清肿瘤标记物对 CRC 的诊断、靶向治疗及预后具有重要的临床价值。

LncRNA 抗分化 ncRNA (DANCR) 表达可能是 CRC 预后的新型潜在生物标志物^[44]。高 DANCR 表达的肿瘤与 TNM 期, 组织学分级和淋巴结转移相关, 高表达 DANCR 的患者具有较低的总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS)。DANCR 表达是 CRC 和 DFS 在 CRC 中独立的不良预后因子。

LncRNA FTX 在 CRC 组织中显著上调, 与分化等级, 淋巴管血管浸润和临床分期显著相关^[45]。LncRNA PANDAR 表达与局部浸润, 淋巴结转移和 TNM 分期显著相关^[14-15]。FTX 和 PANDAR 表达状态都是 CRC 的独立预后指标, 为 CRC 患者新疗法提供了一个潜在的预后生物标志物和治疗靶点^[14-15, 45]。

UCA1 过表达鉴定为 CRC 的独立预测因子^[34]。ZFAS1 的表达与 TNM 分期呈正相关, 是 CRC 的一个新独立的预后因子^[27]。ZEB1-AS1 没有明显的早期诊断价值, 但可作为 CRC 的新的预后生物标志物^[28]。MEG3 通过调节细胞凋亡, 化学敏感性等, 可能是 CRC 患者的潜在诊断和预后目标^[46-47]。LOC285194 的表达降低是疾病特异性生存的独立预测因子^[38], LOC285194、LOC554202 和 BC032913 与肿瘤分期、大小和转移风险密切相关, 可能成为候选的预后生物标志物或新的癌症治疗的目标^[38-41]。

膀胱癌相关转录物 1 (BLACAT1) 一种细胞周期调控因子, 在 G1/G0 期阻滞中起关键作用。作为独立的 CRC 预后指标, 可能成为 CRC 预防和治疗人类 CRC 的潜在靶点^[48]。此外, 一些 lncRNAs 可能具有为 CRC 患者提供新诊断标志物的前景。如, lncRNA SPRY4 内含子转录本 1 (SPRY4-IT1) 在 CRC 组织、血清和细胞中显著上调, 其高表达与晚期肿瘤结节转移阶段显著相关。可作为总生存的独立预测因子, CRC 治疗的候选预后标记和潜在靶标^[49-50]。前列腺癌相关非编码 RNA 转录 1 (PCAT-1) 水平与远处转移有关, 高表达 PCAT-1 的总生存率较差。所以 PCAT-1 是 CRC 预后的独立预后因素^[51]。这些 lncRNAs 在临床实践中可能是有价值的。然而, 很多机制尚不清楚, 还有很长的路要走。

3 结语与展望

CRC 是最常见的癌症之一。目前诊断和筛选 CRC 的主要的检测方法有便隐血检测或免疫法粪便

免疫化学试验、软式乙状结肠镜检查、粪便 DNA 测试、计算机断层扫描 CT 结肠成像、双虚拟结肠镜、钡灌肠、结肠镜等, 而早期诊断的实验基本没有。LncRNA 的异常表达与 CRC 的发生、发展、侵袭及转移等过程密切相关。目前, 在 CRC 上已发现多种 lncRNA 参与 CRC 的侵袭、转移和预后等。但由于 lncRNA 表达谱通常在不同类型的癌症中重叠, 致力于阐明 CRC 的分子机制及具体 lncRNA 的功能, 寻找具有细胞和组织特异性的 lncRNA 成为全新的 CRC 诊断分子标记物和新的治疗靶点是必要的。目前在血清学水平可测定外泌体 lncRNA 的表达, 但纯化外泌体价格昂贵。相信未来会找到简便、经济的方式提取外泌体, 测定其 lncRNA 的含量, 并为以后通过外泌体进行靶向治疗奠定基础。目前, 也许通过联合测定特异性和敏感度互补的相关 lncRNA 可以提高早期 CRC 的检出率、预测不同时期的 CRC 的增殖、转移、复发预后和监测治疗效果等。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (1): 7-30.
- [3] ROBERTS T C, MORRIS K V, WEINBERG M S. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs [J]. Epigenetics, 2014, 9 (1): 13-20.
- [4] 向剑锋, 殷庆飞, 陈玲玲. 探索长非编码 RNA 在哺乳动物细胞中的功能秘密 [J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35 (3): 262-272.
- [5] DEY B K, MUELLER A C, DUTTA A. Long non-coding RNAs as emerging regulators of differentiation, development, and disease [J]. Transcription, 2014, 5 (4): e944014.
- [6] DERRIEN T, JOHNSON R, BUSSOTTI G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. Genome Res, 2012, 22 (9): 1775-1789.
- [7] JIA H, OSAK M, BOGU G K, et al. Genome-wide computational identification and manual annotation of human long noncoding RNA genes [J]. Rna-A Publication Of The Rna Society, 2010, 16 (8): 1478-1487.
- [8] HAN D, WANG M, MA N, et al. Long noncoding RNAs: Novel players in colorectal cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 361 (1): 13-21.
- [9] OZAWA T, MATSUYAMA T, TOIYAMA Y, et al. CCAT1 and CCAT2 long noncoding RNAs, located within the 8q. 24. 21 'gene desert', serve as important prognostic biomarkers in colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (8): 1882-1888.
- [10] KAM Y, RUBINSTEIN A, NAIK S, et al. Detection of a long non-coding RNA (CCAT1) in living cells and human adenocarcinoma of colon tissues using FIT-PNA molecular beacons [J]. Cancer Lett, 2014, 352 (1): 90-96.

- [11] KASAGI Y, OKI E, ANDO K, et al. The expression of CCAT2, a novel long noncoding RNA transcript, and rs6983267 Single-Nucleotide polymorphism genotypes in colorectal cancers[J]. *Oncology*, 2017, 92(1): 48-54.
- [12] AVIRAM N, STELLA M R, RUDOLF F H, et al. Colon cancer associated transcript 1 (CCAT1) as a cancer marker; EP2247754[P/OL]. 2010-10-11[2018-1-30]. <http://www.google.com/patents/EP2247754A1>.
- [13] HE X, TAN X, WANG X, et al. C-Myc-activated long noncoding RNA CCAT1 promotes colon cancer cell proliferation and invasion[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12181-12188.
- [14] LU M, LIU Z, LI B, et al. The high expression of long non-coding RNA PANDAR indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by EMT pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1): 71-81.
- [15] LI X, WANG F, SUN Y, et al. Expression of long non-coding RNA PANDAR and its prognostic value in colorectal cancer patients[J]. *Inter J Bio Markers*, 2017, 32(2): 218-223.
- [16] TAKAHASHI Y, SAWADA G, KURASHIGE J, et al. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1): 164-171.
- [17] JIANG H, WANG Y, AI M, et al. Long noncoding RNA CRNDE stabilized by hnRNPUL2 accelerates cell proliferation and migration in colorectal carcinoma via activating Ras/MAPK signaling pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): 2862.
- [18] GAO H, SONG X, KANG T, et al. Long noncoding RNA CRNDE functions as a competing endogenous RNA to promote metastasis and oxaliplatin resistance by sponging miR-136 in colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(2): 205-216.
- [19] DING J, LI J, WANG H, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation via epigenetically silencing DUSP5/CDKN1A expression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): 2997.
- [20] ELLIS B C, MOLLOY P L, GRAHAM L D. CRNDE: A long non-coding RNA Involved in cancer, neurobiology, and development [J]. *Front Genet*, 2012, 3(2): 270.
- [21] LIU T, ZHANG X, GAO S, et al. Exosomal long noncoding RNA CRNDE-h as a novel serum-based biomarker for diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85551-85563.
- [22] XU C, YANG M, TIAN J, et al. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1): 169-175.
- [23] JI Q, ZHANG L, LIU X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 736-748.
- [24] YANG M, HU Z, XU C, et al. MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(1): 166-174.
- [25] HU Z, WANG X, GUO W, et al. Long non-coding RNA MALAT1 increases AKAP-9 expression by promoting SRPK1-catalyzed SRSF1 phosphorylation in colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11733-11743.
- [26] THORENOOR N, FALTEJSKOVA-VYCHYTILOVA P, HOMBACH S, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 interacts with CDK1 and is involved in p53-dependent cell cycle control and apoptosis in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 622-637.
- [27] WANG W, XING C. Upregulation of long noncoding RNA ZFAS1 predicts poor prognosis and prompts invasion and metastasis in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(8): 690-695.
- [28] FU J, CUI Y. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 expression predicts progression and poor prognosis of colorectal cancer[J]. *Inter J Biol Markers*, 2017, 32(4): 428-433.
- [29] KIM T, JEON Y J, CUI RI, et al. Role of MYC-regulated long noncoding RNAs in cell cycle regulation and tumorigenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(4): 369-375.
- [30] KIM T, CUI R, JEON Y J, et al. MYC-repressed long noncoding RNAs antagonize MYC-induced cell proliferation and cell cycle progression[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(22): 18780-18789.
- [31] SUN Y, ZHENG Z, LI H, et al. ANRIL is associated with the survival rate of patients with colorectal cancer, and affects cell migration and invasion in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1714-1720.
- [32] HAN Y, YANG Y N, YUAN H H, et al. UCA1, a long non-coding RNA up-regulated in colorectal cancer influences cell proliferation, apoptosis and cell cycle distribution[J]. *Pathology*, 2014, 46(5): 396-401.
- [33] NI B, YU X, GUO X, et al. Increased urothelial cancer associated 1 is associated with tumor proliferation and metastasis and predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1329-1338.
- [34] BIAN Z, JIN L, ZHANG J, et al. LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23892.
- [35] SHI Y G, LIU Y C, WANG J R, et al. Downregulated long noncoding RNA BANCR promotes the proliferation of colorectal cancer cells via downregulation of p21 expression[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122679.
- [36] YIN D D, LIU Z J, ZHANG E, et al. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4851-4859.
- [37] LIU Q, HUANG J, ZHOU N, et al. LncRNA loc285194 is a p53-regulated tumor suppressor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(9): 4976-4987.
- [38] QI P, XU M, NI S, et al. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 122.
- [39] DING J, LU B, WANG J, et al. Long non-coding RNA

Loc554202 induces apoptosis in colorectal cancer cells via the caspase cleavage cascades[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34(1):100.

[40] YANG L, WEI H, XIAO H. Long non-coding RNA Loc554202 expression as a prognostic factor in patients with colorectal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20):4243-4247.

[41] LIN J, TAN X, QIU L, et al. Long noncoding RNA BC032913 as a novel therapeutic target for colorectal cancer that suppresses metastasis by upregulating TIMP3[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 8(4):469-481.

[42] ELLIS B C, GRAHAM L D, MOLLOY P L. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2014, 1843(2):372-386.

[43] GRAHAM L D, PEDERSEN S K, BROWN G S, et al. Colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE), a novel gene with elevated expression in colorectal adenomas and adenocarcinomas[J]. Genes Cancer, 2011, 2(8):829-840.

[44] LIU Y, ZHANG M, LIANG L, et al. Over-expression of lncRNA DANCER is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9):11480-11484.

[45] GUO X, HUA Z, LI C, et al. Biological significance of long

non-coding RNA FTX expression in human colorectal cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9):15591-15600.

[46] LI L, SHANG J, ZHANG Y, et al. MEG3 is a prognostic factor for CRC and promotes chemosensitivity by enhancing oxaliplatin-induced cell apoptosis [J]. Oncol Rep, 2017, 38(3):1383-1392.

[47] HE Y, LUO Y, LIANG B, et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(42):73282-73295.

[48] SU J, ZHANG E, HAN L, et al. Long noncoding RNA BLACAT1 indicates a poor prognosis of colorectal cancer and affects cell proliferation by epigenetically silencing of p15[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(3):e2665.

[49] CAO D, DING Q, YU W, et al. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 promotes malignant development of colorectal cancer by targeting epithelial-mesenchymal transition [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9(50):5417-5425.

[50] TAN W, SONG Z, XU Q, et al. Up-Regulated Expression of SPRY4-IT1 Predicts Poor Prognosis in Colorectal Cancer [J]. Med Sci Monit, 2017, 23(2):309-314.

[51] GE X, CHEN Y, LIAO X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(2):588.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-04-12)

• 综 述 •

C/EBP α 在炎症疾病中的研究 *

朱冯婷, 王彦卓, 娄晓丽 综述, 侯彦强 Δ 审校

(上海交通大学附属第一人民医院松江分院中心实验室, 上海 201600)

摘 要:CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 是 CCAAT 增强子结合蛋白家族的一员, 该家族属于碱性亮氨酸拉链(bZIP)蛋白家族, 在细胞增殖分化、细胞周期调控、免疫应答、炎症反应、能量代谢、肿瘤发生及凋亡等过程中发挥重要作用。C/EBP α 主要分布于肺、皮肤、肝脏、乳腺和造血系统中, 能作为转录激活剂在分化后期介导基因表达。该文将从 C/EBP α 在炎症疾病中的作用展开综述。

关键词:C/EBP α ; 炎症反应; 基因表达调控

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 15. 027

文章编号:1673-4130(2018)15-1887-04

中图法分类号:R34

文献标识码:A

1 C/EBP α 的概述

CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP)家族是碱性亮氨酸拉链蛋白家族的一个亚家族。在哺乳动物中, 已知存在 6 个已被识别的 C/EBP 家族(命名为 $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$), 它们在消除了个体差异性后仍具有高度的组织特异性。C/EBP α 是转录因子 C/EBP 家族的重要成员, C/EBP α 位于人类染色体 19q13. 1, cDNA 全长

2 385 bp, 内含多个翻译起始位点。尽管 C/EBP α mRNA 编码基因中不含内含子, 但仍可通过选择性改变起始密码子, 形成两种不同的蛋白异构体: 蛋白 p42 和蛋白 p30, 全长分别为 42×10^3 和 30×10^3 。与蛋白 p42 对比, 蛋白 p30 缺乏一段反式激活域, 常被作为蛋白 p42 介导的转录激活过程中的抑制剂^[1]。

转录因子 C/EBP α 普遍存在于肺、肝、乳腺、皮肤

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201540119);上海市医学重点专科 A 类项目(ZK2015A23)。

Δ 通信作者, E-mail:houyanqiang@aliyun. com。

本文引用格式:朱冯婷, 王彦卓, 娄晓丽, 等. C/EBP α 在炎症疾病中的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15):1887-1890.