

• 综 述 •

长链非编码 RNA 对肺癌发生、发展、诊断及预后评估作用的研究进展*

陈 宇^{1,2,3,4} 综述, 张艳亮^{1,2,3,4,△} 审校

1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南昆明 650000; 2. 云南省检验医学重点实验室, 云南昆明 650000; 3. 云南省医学检验临床研究中心, 云南昆明 650000; 4. 云南省临床检验诊断省创新团队, 云南昆明 650000

摘 要:肺癌是目前世界上发病率最高的恶性肿瘤之一, 早期确诊率低、预后差, 是人类健康的一大威胁。长链非编码 RNA(lncRNA)是非编码 RNA 中的一种, 目前已经证实 lncRNA 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 近年来也发现了越来越多与肺癌密切相关的 lncRNA。该文对 lncRNA 在肺癌发生、侵袭、转移、耐药中的作用, 以及其在肺癌诊断及预后评估中的应用价值进行综述, 并总结了目前研究尚存在的问题。

关键词:长链非编码 RNA; 肺癌; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.021

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2022)22-2793-05

文献标志码:A

Research progress on the role of long noncoding RNA in the genesis, development, diagnosis and prognosis of lung cancer*

CHEN Yu^{1,2,3,4}, ZHANG Yanliang^{1,2,3,4,△}

1. Department of Medical laboratory, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650000, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650000, China; 3. Yunnan Clinical Research Center for Medical Laboratory, Kunming, Yunnan 650000, China; 4. Innovation Team of Yunnan Provincial Clinical Laboratory and Diagnosis, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Lung cancer is currently one of the highest incidence malignant tumors in the world, with a low rate of early diagnosis and poor prognosis, which is a great threat to human health. Long noncoding RNA (lncRNA) is one of the noncoding RNA, and it has been confirmed that lncRNA plays an important role in tumorigenesis and development of tumors. In recent years, more and more lncRNA closely related to lung cancer has been found. This article reviews the role of lncRNA in the occurrence, invasion, metastasis and drug resistance of lung cancer, as well as its application values in the diagnosis and prognosis evaluation of lung cancer, and summarizes the existing problems in the current research.

Key words: long noncoding RNA; lung cancer; research progress

肺癌是指起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤, 可分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC), 其中 NSCLC 约为 85%, 是最常见的病理类型。长期以来, 肺癌都是世界范围内发病率极高的恶性肿瘤, 且是癌症患者死亡的最主要原因。2021 年统计数据显示, 肺癌患者约占癌症相关死亡人数的 22%, 5 年生存率仅 21%^[1]。发病机制的阐明对肺癌的早期诊断及有效治疗意义重大。近年来, lncRNA 在肿瘤发生、发展中的作用引起了研究人员的广泛关注。lncRNA 是一类转录本超过 200 个核苷酸、不具

有或仅具有有限编码功能的内源性单链 RNAs^[2]。早期研究认为 lncRNA 是基因转录的“噪音”“垃圾”。现有研究表明异常表达的 lncRNA 可通过表观遗传调控、选择性剪接、微小 RNA(miRNA)样分子等多种机制在包括肺癌在内的多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[3]。因此, 了解 lncRNA 影响肺癌发生、发展的研究进展对评价 lncRNA 在肺癌诊疗中的潜在应用价值具有重要意义。

1 lncRNA 作用机制概述

随着转录组测序的发展, 越来越多的非编码

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81660388); 云南省科技厅科技计划项目(202101AT070223)。

△ 通信作者, E-mail: zylyh2007@163.com。

RNA 被发现,其中 lncRNA 约占 68%^[4]。近年来,研究发现少数 lncRNA 具有小开放阅读框,可以翻译成具有生物活性的多肽^[5],如 LINC00460 在一定条件下可以编码小肽,但其中的分子机制尚不清楚^[6]。而绝大多数 lncRNA 虽然不能编码蛋白质,但能通过转录前水平、转录水平和转录后水平调控基因表达,进而参与细胞生物学过程^[7]。

1.1 转录前水平调控 许多 lncRNA 可以招募染色质修饰复合物到特定 DNA 上,调节染色质上的核小体定位或组蛋白修饰,实现从转录前水平调控基因转录。例如,长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录本 1(lncRNA MALAT1)过表达能将染色质修饰复合体招募到结节硬化复合物 2 蛋白(TSC2)基因的启动子区域,从而抑制 TSC2 基因转录^[8]。一些 lncRNA 能通过表观遗传途径影响基因前转录,甲基化是常见的表观遗传修饰方式。lncRNA MIR210HG 能与 DNA 甲基转移酶(DNMT1)结合,促进电压依赖性钙通道的辅助亚基(CACNA2D2)启动子区域的甲基化,抑制 CACNA2D2 基因表达^[9]。lncRNA 二肽基肽酶 10 的反义 RNA1(DPP10-AS1)和蛋白编码基因 DPP10 在肺癌中协同上调且二者存在 4 个共同的甲基化位点,DPP10-AS1 可调节 DPP10 的甲基化状态^[10]。

1.2 转录水平调控 基因转录的过程需要多种因子如转录因子、聚合酶、增强子等的参与,lncRNA 能与这些因子结合并调控其活性,从而影响基因转录水平。lncRNA 叉头框蛋白 C2 的反义 RNA1(FOXC2-AS1)能与转录因子 FOXC2 形成 RNA-RNA 双链结构,增加 FOXC2 的表达,进一步促进 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)基因表达^[11]。也有研究表明在热休克过程中,lncRNA 可与 RNA 聚合酶 II 直接接触,抑制特定 mRNA 的转录^[12]。

1.3 转录后水平调控 lncRNA 能以碱基配对的方式与其他 RNA 或 DNA 特异性结合,且这种配对能发生在基因表达的任何时间点,因此 lncRNA 能影响 mRNA 的转录、加工、编辑、翻译或降解。lncRNA WT1-AS 在 NSCLC 中表达下调,lncRNA 尿路上皮癌原基因 1(UCA1)在 NSCLC 中表达上调,二者呈负相关。而 WT1-AS 的过表达使 UCA1 的表达受到抑制;UCA1 可促进 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭,而 WT1-AS 则通过下调 UCA1 并促进 p53 表达抑制这些过程^[13]。另外,lncRNA 可以通过与 miRNA 的 5' 端序列结合,作为 miRNA 的竞争性内源 RNA(ceRNA),影响 miRNA 对下游 mRNA 的调节作用。lncRNA 生长抑制特异性基因 5(GAS5)通过影响 miR-23a 的表达,从而调控自噬相关基因 3(ATG3)表达^[14]。类似地,miR-365 也能靶向 ATG3 mRNA 的

3' 非编码区,抑制其表达,而 lncRNA 浆细胞瘤多样异位基因 1(PVT1)可作为 miR-365 的 ceRNA 降低其对 mRNA 的作用,从而上调 ATG3 基因表达^[15]。

2 lncRNA 在肺癌发生、侵袭转移和耐药的作用

近年来不断有研究通过高通量测序技术以及生物信息学分析等陆续发现了众多在肺癌中表达失调的 lncRNA,这些 lncRNA 与肺癌的发生密切相关,且通过功能研究发现它们能够影响肺癌的侵袭转移和耐药等生物学特性。

2.1 lncRNA 与肺癌的发生 肺癌的发生是一个多基因参与的复杂生物学过程,目前已发现许多 lncRNA 在肺癌组织中差异表达,它们可能在肺癌发生、发展中扮演重要角色。张艳秋^[16]利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库和表达谱芯片分别筛选与肺癌相关的差异表达 lncRNA,并综合分析筛选出 11 个异常表达的 lncRNA。WANG 等^[17]对从高通量基因表达(GEO)数据库筛选得到新的肺癌相关 lncRNA AC079630.4,并对其进行生物信息学分析预测其潜在功能,发现 AC079630.4 主要与细胞凋亡以及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)信号通路相关,且经细胞功能实验验证,AC079630.4 过表达可显著抑制肺癌细胞的增殖和克隆,上调 TRAIL 受体的表达,因此 AC079630.4 在肺癌发生中起着抑制因子的作用。WANG 等^[18]采用生物信息学方法筛选并在 59 对肺腺癌及癌旁组织中验证,发现了 3 种表达上调且与患者总体生存率呈负相关的 lncRNA(CASC8、LINC01842、VPS9D1-AS1)。其中 VPS9D1-AS1 通过发挥 ceRNA 的功能,靶向 miR-532-3p 并正向调节高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)蛋白的表达,促进 NSCLC 的发生发展^[19]。

高通量测序技术的应用为寻找与肺癌相关的 lncRNA 提供了便捷,但筛选出的许多 lncRNA 具体功能和机制还不清楚。肺癌的发生可能涉及多种 lncRNA,这些 lncRNA 是否存在以及如何发挥作用也尚未可知,仍需进一步研究。

2.2 lncRNA 与肺癌的侵袭转移 侵袭和转移是恶性肿瘤的一大特征,也是肿瘤复发的最主要原因之一,且肺癌患者即使手术切除原发病灶后仍可能复发,这涉及多种生物学过程如上皮间质转化(EMT)、血管生成等,而 lncRNA 可调节这些过程从而参与肺癌细胞的侵袭转移。

转化生长因子(TGF)是 EMT 过程的重要作用因子。肝细胞癌预后不良相关 lncRNA(lncRNA AWP-PH)在发生转移的 NSCLC 患者中显著上调,并能促进细胞 TGF- β_1 表达,而抑制 TGF- β_1 能减低 AWP-PH 对 NSCLC 侵袭转移的促进作用,提示 AWP-PH

过表达可能通过激活 TGF- β_1 信号通路参与 EMT 过程,促进 NSCLC 的侵袭转移^[20]。lncRNA X-非活性特异转录物(XIST)在肺癌中过表达,可作为 ceRNA 下调 miR-367/141 的表达,从而增加 E 盒结合锌指蛋白(ZEB 蛋白)的表达,促进 EMT 过程^[21]。LIU 等^[22]同样对 XIST 进行了研究,他们的结果显示 XIST 通过影响细胞增殖发挥作用,敲低 XIST 后,细胞周期相关蛋白表达量减少,细胞增殖受到抑制,细胞存活率降低。类似地,lncRNA 生长停滞特异性转录物 5(GAS5)也能同时影响细胞凋亡和侵袭转移。GAS5 在肺癌中低表达,过表达 GAS5 可吸附 miRNA-29-3p 从而促进抑癌基因磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)的表达,抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(AKT)蛋白磷酸化,进而抑制静脉内皮细胞的增殖,并促进其凋亡^[23]。GAS5 还能诱导 EMT 过程中上皮标志蛋白 E-钙黏蛋白表达并抑制间质标志蛋白 N-钙黏蛋白表达,抑制细胞侵袭转移^[24]。

目前研究显示,lncRNA 在肺癌细胞侵袭转移中的确发挥重要作用,但其中的具体机制尚未完全阐明,不同研究人员对同一 lncRNA 进行研究时,可能会发现其发挥生物学功能的途径有所不同。这可能是由于同一种 lncRNA 在肺癌中发挥作用时可能存在多种途径,最终都导致同样的促癌或抑癌作用。

2.3 lncRNA 与肺癌耐药 肺癌患者早期虽可手术切除治疗,但事实上许多患者确诊时已进展到了中晚期,没有手术指征或已发生转移,仍需靶向治疗或化疗。抗癌药的使用前期虽取得了一定的临床疗效,但患者却也逐渐产生了耐药性,这一过程 lncRNA 也参与其中。

顺铂是目前应用于晚期肺癌的标准抗癌药,顺铂的抗肿瘤作用主要是通过通过与 DNA 结合形成复合物,阻碍其复制和转录,并激活各种信号通路,最终导致细胞凋亡^[25]。lncRNA 能影响这些通路从而参与耐药。如 AKT/mTOR 信号通路的激活可抑制细胞凋亡、促进细胞增殖^[26]。lncRNA 核富集转录本 1 (NEAT1)可激活 AKT/mTOR 信号通路,促进肺癌细胞耐药^[27]。miR-101-3p 的表达促进肺癌细胞对顺铂敏感,且能有效抑制糖酵解,而 lncRNA XIST 可作为 miR-101-3p 的 ceRNA,显著促进肺癌细胞的糖酵解,从而介导肺癌细胞对顺铂产生耐药^[28]。有研究表明自噬也可改变 NSCLC 细胞对化疗的敏感性^[29]。lncRNA 膀胱癌相关转录物 1(BLACAT)就通过调节自噬参与顺铂耐药,它作为 ceRNA 下调 miR-17 的表达,上调自噬相关蛋白的表达,促进自噬,参与顺铂耐药^[30]。另外,除了顺铂,lncRNA 也可诱导其他药物的耐药,如 lncRNA 代谢诱导的肿瘤激活因子 1(MI-

TA1)通过诱导肺癌细胞自噬促进吉非替尼耐药^[31]。

总之,lncRNA 可通过调节细胞凋亡、细胞自噬等参与 NSCLC 患者耐药的发生,对这些作用机制研究有助于寻找防止耐药发生的新方法。

3 lncRNA 在肺癌诊断及预后评估中的价值

3.1 lncRNA 作为生物标志物诊断肺癌 目前临床诊断肺癌主要依靠支气管镜检、病理活检、肿瘤标志物检测和影像学检查。但肺癌患者早期缺乏典型的临床表现,影像学表现难以与炎症、结核等区别,且放射性物质对机体有害。支气管镜检和病理活检虽可作为金标准,但其具有侵袭性,患者依从性不高。而目前的肿瘤标志物由于灵敏度、特异度不高,诊断效能有限。因此探寻有效的早期诊断标志物仍是肺癌研究中的一大问题。

某些 lncRNA 能稳定地存在于人的血清或血浆中^[32],这为 lncRNA 作为肺癌的诊断标志物提供了可能。XIE 等^[33]构建了由 lncRNA SOX2 重叠转录本(SOX2OT)、INK4 基因座的一种反义非编码 RNA (ANRIL)与常规肺癌标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCCA)联合诊断 NSCLC 的诊断模型,其诊断效能明显优于单独使用一种标志物;不仅如此,该研究还验证了血清经过室温孵育不同时间以及反复冻融不同次数后 SOX2OT 和 ANRIL 的稳定性,结果显示 SOX2OT 和 ANRIL 的相对表达水平没有明显变化。TBILA 和 AGAP2-AS1 可能作为 NSCLC 的潜在诊断标志物,虽然与单独检测相比,二者联合检测不能提升诊断效能,但与 CYFRA21-1 联合检测能提高准确性^[34],可这项研究并未验证 TBILA 和 AGAP2-AS1 在血清中的稳定性。除了寻求血清中游离 lncRNA,研究人员也在努力探索血细胞中的 lncRNA 作为标志物的可能性。在肿瘤发展过程中,血小板受到癌细胞的影响可改变其分子表达,肺癌和早期肺癌患者血小板中的 lncRNA linc-GTF2H2-1 和 RP3-466P17.2 都显著下调,而 ST8SIA4-12 显著上调,将三者联合检测比单独检测对肺癌和早期肺癌的诊断效能均有提高;此外,联合检测 linc-GTF2H2-1 和 CEA、CYFRA21-1、神经元特异性烯醇化酶(NSE)能有效鉴别早期和晚期肺癌^[35]。

由此可见,就诊断效能来说,lncRNA 有望成为新的肺癌诊断标志物,且与常规肿瘤标志物或多种 lncRNA 联合检测优于单独检测。但 lncRNA 毕竟是 RNA 的一种,由于 RNA 酶的广泛存在,不能保证血清中所有游离 lncRNA 均稳定存在,因此在将其作为诊断标志物前还需要验证其稳定性。另外,血细胞如血小板中也存在可能作为诊断标志物的 lncRNA,这

为发掘新的肺癌标志物提供了新思路。

3.2 lncRNA 与肺癌预后相关 肺癌患者预后差主要是由于早期不易确诊、易复发转移、化疗耐药等,因此与侵袭转移、耐药机制相关的 lncRNA 都可能与预后密切相关。预后差的肺癌患者通常 TNM 分期较晚,且已发生淋巴结转移,许多 lncRNA 与这些临床病理特征相关,可能是肺癌预后差的独立危险因素。

例如, lncRNA PVT1 在肺癌中表达上调,与 PVT1 低表达相比,高表达的肺癌患者预后更差^[36]。lncRNA DLX-AS 高表达与肺癌细胞分化程度及 TNM 分期显著相关^[37]。lncRNA 结合蛋白转录因子亚基 β_1 -内含子转录本 1(GABPB1-IT1)在 NSCLC 患者中低表达,且 TNM 分期高者较分期低者表达水平更低,而高表达者的总体生存率高于低表达者,提示 GABPB1-IT1 可能作为 NSCLC 患者的预后标志物^[38]。

这些研究说明, lncRNA 与肺癌患者预后具有一定相关性,寻找与肺癌 TNM 分期、淋巴结转移等病理特征相关的 lncRNA 并应用于临床监控将有助于及时评估患者预后。

4 小结与展望

近年来,基因芯片和高通量测序技术的发展逐步成熟,在肺癌中表达失调的 lncRNA 越来越多地被发现。但对于这些 lncRNA 的功能机制研究就相对滞后,绝大多数与肺癌相关的 lncRNA 的生物学效应尚未了解完全,以及是否能用于临床诊断和预后判断也需要经过大量验证。但毋庸置疑的是, lncRNA 与肺癌关系密切,是肺癌潜在的生物标志物,相信随着研究的深入, lncRNA 能为肺癌的诊疗及预后判断提供新途径。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[2] HE A, HE S, LI X, et al. ZFAS1: a novel vital oncogenic lncRNA in multiple human cancers[J]. Cell Prolif, 2019, 52(1): e12513.

[3] MESEURE D, DRAK-ALSIBAI K, NICOLAS A, et al. Long noncoding RNAs as new architects in cancer epigenetics, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 320214.

[4] IYER M K, NIKNAFS Y S, MALIK R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome[J]. Nat Genet, 2015, 47(3): 199-208.

[5] NELSON B R, MAKAREWICH C A, ANDERSON D M, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle

[J]. Science, 2016, 351(6270): 271-275.

[6] NAKANO Y, ISOBE K, KOBAYASHI H, et al. Clinical importance of long non-coding RNA LINC00460 expression in EGFR-mutant lung adenocarcinoma[J]. Int J Oncol, 2020, 56(1): 243-257.

[7] ZHOU H, FENG B, ABUDOUREYIMU M, et al. The functional role of long non-coding RNAs and their underlying mechanisms in drug resistance of non-small cell lung cancer[J]. Life Sci, 2020, 261: 118362.

[8] HU H, WU J, YU X, et al. Long non-coding RNA MAL-AT1 enhances the apoptosis of cardiomyocytes through autophagy inhibition by regulating TSC2-mTOR signaling[J]. Biol Res, 2019, 52(1): 58.

[9] KANG X, KONG F, HUANG K, et al. LncRNA MIR210HG promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by upregulating methylation of CACNA2D2 promoter via binding to DNMT1[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 3779-3790.

[10] TIAN H H, PAN J C, FANG S, et al. LncRNA DPP10-AS1 promotes malignant processes through epigenetically activating its cognate gene DPP10 and predicts poor prognosis in lung cancer patients[J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(3): 675-692.

[11] ZHANG C L, ZHU K P, MA X L. Antisense lncRNA FOXC2-AS1 promotes doxorubicin resistance in osteosarcoma by increasing the expression of FOXC2 [J]. Cancer Lett, 2017, 396: 66-75.

[12] MARINER P D, WALTERS R D, ESPINOZA C A, et al. Human Alu RNA is a modular transacting repressor of mRNA transcription during heat shock [J]. Mol Cell, 2008, 29(4): 499-509.

[13] WAN Y H, YAO D, FANG F Y, et al. LncRNA WT1-AS downregulates lncRNA UCA1 to suppress non-small cell lung cancer and predicts poor survival[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 104.

[14] LI L, HUANG C, HE Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA GAS5 increases miR-23a by targeting ATG3 involved in autophagy and cell viability[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(4): 1723-1734.

[15] YANG L, PENG X, JIN H, et al. Long non-coding RNA PVT1 promotes autophagy as ceRNA to target ATG3 by sponging microRNA-365 in hepatocellular carcinoma[J]. Gene, 2019, 697: 94-102.

[16] 张艳秋. 肺癌相关非编码 RNA 的筛选及功能研究[D]. 南京: 东南大学, 2017.

[17] WANG L F, WU L P, WEN J D. LncRNA AC079630. 4 expression associated with the progression and prognosis in lung cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(14): 18658-18668.

[18] WANG X, SU R, GUO Q, et al. Competing endogenous

- RNA (ceRNA) hypothetic model based on comprehensive analysis of long non-coding RNA expression in lung adenocarcinoma[J]. PeerJ, 2019, 7: e8024.
- [19] HAN X, HUANG T, HAN J. Long noncoding RNA VPS9D1-AS1 augments the malignant phenotype of non-small cell lung cancer by sponging microRNA-532-3p and thereby enhancing HMGA2 expression [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(1): 370-386.
- [20] HUO Y, LI A, WANG Z. LncRNA AWPPH participates in the metastasis of non-small cell lung cancer by upregulating TGF- β 1 expression [J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 4246-4252.
- [21] LI C, WAN L, LIU Z, et al. Long non-coding RNA XIST promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Lett, 2018, 418: 185-195.
- [22] LIU J, YAO L, ZHANG M, et al. Downregulation of LncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(18): 7830-7846.
- [23] CHENG Y, DAI X, YANG T, et al. Low long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 expression in the exosomes of lung cancer cells promotes tumor angiogenesis [J]. J Oncol, 2019, 2019: 247615.
- [24] ZHU L H, ZHOU D S, GUO T X, et al. LncRNA GAS5 inhibits invasion and migration of lung cancer through influencing EMT process [J]. J Cancer, 2021, 12(11): 3291-3298.
- [25] DASARI S, TCHOUNWOU P B. Cisplatin in cancer therapy; molecular mechanisms of action [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740: 364-78.
- [26] WANG X, GONG S, PU D, et al. Up-regulation of miR-365 promotes the apoptosis and restrains proliferation of synoviocytes through downregulation of IGF1 and the inactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway in mice with rheumatoid arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 79: 106067.
- [27] LI B, GU W, ZHU X. NEAT1 mediates paclitaxel-resistance of non-small cell of lung cancer through activation of Akt/mTOR signalling pathway [J]. J Drug Target, 2019, 27(10): 1061-1067.
- [28] HUA G, ZENG Z L, SHI Y T, et al. LncRNA XIST contributes to cisplatin resistance of lung cancer cells by promoting cellular glycolysis through sponging miR-101-3p [J]. Pharmacology, 2021, 106(9/10): 498-508.
- [29] TAYLOR M A, DAS B C, RAY S K. Targeting autophagy for combating chemoresistance and radioresistance in glioblastoma [J]. Apoptosis, 2018, 23(11/12): 563-575.
- [30] HUANG F X, CHEN H J, ZHENG F X, et al. LncRNA BLACAT1 is involved in chemoresistance of non-small cell lung cancer cells by regulating autophagy [J]. Int J Oncol, 2019, 54(1): 339-347.
- [31] HU J, DONG S W, PEI Y H, et al. LncRNA MITA1 promotes gefitinib resistance by inducing autophagy in lung cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 551: 21-26.
- [32] QI P, ZHOU X Y, DU X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives [J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 39.
- [33] XIE Y, ZHANG Y, DU L, et al. Circulating long noncoding RNA act as potential novel biomarkers for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer [J]. Mol Oncol, 2018, 12(5): 648-658.
- [34] TAO Y, TANG Y, YANG Z, et al. Exploration of serum exosomal LncRNA TBILA and AGAP2-AS1 as promising biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 471-482.
- [35] LI X Y, LIU L L, SONG X G, et al. TEP linc-GTF2H2-1, RP3-466P17. 2, and lnc-ST8SIA4-12 as novel biomarkers for lung cancer diagnosis and progression prediction [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(6): 1609-1622.
- [36] QIU C, LI S, SUN D, et al. LncRNA PVT1 accelerates progression of non-small cell lung cancer via targeting miRNA-526b/EZH2 regulatory loop [J]. Oncol Lett, 2020, 19(2): 1267-1272.
- [37] LI J, LI P, ZHAO W, et al. Expression of long non-coding RNA DLX6-AS1 in lung adenocarcinoma [J]. Cancer Cell Int, 2015, 15: 48.
- [38] XIE J, XIE G, CHEN Q, et al. Identification of a novel lncRNA GABPB1-IT1 that is downregulated and predicts a poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 838-845.

(收稿日期: 2022-02-13 修回日期: 2022-10-06)