

[41] CHEN J, LUO X, WANG G, et al. Analysis of m(6)A methylation patterns and tumor microenvironment in endometrial cancer[J]. Gene, 2023, 852:147052.

[42] MA J, YANG D, MA X X. Immune infiltration-related N6-methyladenosine RNA methylation regulators influence the malignancy and prognosis of endometrial cancer [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(12):16287-16315.

[43] ZHAI J, LI S, LI Y, et al. Data mining analysis of the prognostic impact of N(6)-methyladenosine regulators in patients with endometrial adenocarcinoma[J]. J Cancer, 2021, 12(15):4729-4738.

[44] ZHANG B, WU Q, LI B, et al. m(6)A regulator-mediated methylation modification patterns and tumor microenvi-

ronment infiltration characterization in gastric cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):53.

[45] TIAN Y, XIAO H, YANG Y, et al. Crosstalk between 5-methylcytosine and N(6)-methyladenosine machinery defines disease progression, therapeutic response and pharmacogenomic landscape in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):5.

[46] LI Q, WANG C, DONG W, et al. WTAP facilitates progression of endometrial cancer via CAV-1/NF-κB axis [J]. Cell Biol Int, 2021, 45(6):1269-1277.

(收稿日期:2023-01-13 修回日期:2023-04-11)

• 综 述 •

MALAT1、HOTAIR、NEAT1 调控结直肠癌的研究进展*

李瑞娜¹, 徐 辉², 李苏宁³综述, 高小玲^{2△} 审校

1. 甘肃省人民医院麻醉科, 甘肃兰州 730000; 2. 海南省人民医院检验科, 海南海口 570100;
3. 兰州市妇幼保健院儿科, 甘肃兰州 730000

摘 要:结直肠癌作为一种遗传性疾病,其发病机制涉及多个基因。长链非编码 RNA(lncRNA)在肿瘤发生过程中起着重要的调节作用,对肿瘤的发展有重要影响。该文概述了 lncRNA 在结直肠癌中作为竞争性内源性 RNA 如何发挥其功能以及它们的表达是如何被调节,并重点介绍了以下 lncRNA: HOTAIR、MALAT1、NEAT1 在结直肠癌预后与肿瘤进展、侵袭、转移、细胞凋亡、放射抵抗等方面的作用机制,并阐明其作为治疗靶点的潜在作用。

关键词:结直肠癌; 长链非编码 RNA; 竞争性内源性 RNA; 肺腺癌转移相关转录因子 1; HOX 反义基因间 RNA; 核富集转录本 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.020 中图法分类号:R735.3+5
文章编号:1673-4130(2023)17-2149-06 文献标志码:A

Research progress in the regulation of colorectal cancer by MALAT1, HOTAIR, and NEAT1*

LI Ruina¹, XU Hui², LI Ningning³, GAO Xiaoling^{2△}

1. Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570100,
China; 3. Department of Paediatrics, Lanzhou Maternal and Child
Health Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Colorectal cancer, as a genetic disease, involves multiple genes in its pathogenesis. Long non-coding RNAs (lncRNA) play an important regulatory role in tumorigenesis and have a significant impact on tumor progression. In this review, how lncRNA function as competing endogenous RNAs in colorectal cancer and how their expression is regulated are outlined, and the mechanisms of action of the following lncRNA: HOX antisense intergenic RNA (HOTAIR), metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1), nuclear enriched transcript 1 (NEAT1) in colorectal cancer prognosis and tumor progression, invasion, metastasis, apoptosis, and radioresistance are highlighted, and their potential roles as therapeutic targets are elucidated.

Key words: colorectal cancer; long non-coding RNA; competitive endogenous RNA; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; HOX antisense intergenic RNA; nuclear enriched transcript 1

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81830372, 8226080137); 海南省卫生行业科研计划项目(ZDYF2022SHFZ055)。

△ 通信作者, E-mail: gaoxl008@hotmail.com。

结直肠癌(CRC)是全球第三大最常见的恶性肿瘤,也是第二大癌症死亡的原因^[1]。2020 年全球 CRC 新发病例约 190 万,死亡病例约 93.5 万,遗传因素及不良饮食习惯和生活方式是导致 CRC 发病的主要原因^[2]。全球 CRC 死亡率不断上升,尤其是发展中国家,2020 年中国 CRC 发病人数占全球 CRC 发病人数的 28.8%^[2]。CRC 发病率和死亡率持续上升的原因是缺乏早期诊断和有效治疗,目前内镜和手术切除、全身辅助化疗、放疗、靶向疗法和免疫治疗是 CRC 治疗的几种常见方法^[3],然而,许多晚期患者对目前治疗疗效不佳,CRC 患者的生存高度依赖于早期诊断和早期治疗,尽管靶向疗法最近取得了进展,但其临床疗效有限,无法治愈且负担不起,因此,更多的替代疗法和新的诊断方法对治疗 CRC 患者至关重要。

1 长链非编码 RNA (lncRNA) 作为竞争性内源性 RNA 的调控机制概述

lncRNA 是一种长度大于 200 个碱基且没有开放阅读框的 RNA 分子,是 RNA 聚合酶 II 的转录产物,但不具有蛋白编码能力^[4]。最开始 lncRNA 被认为是基因组转录的“垃圾”,不具有生物学功能^[5]。随着高通量测序的发展,有研究发现 lncRNA 参与基因调控的许多生物学过程,包括 X 染色体沉默、转录激活、染色质修饰及核内物质的运输等过程^[6],lncRNA 被认为是多种癌基因和肿瘤抑制因子的增强子、支架或分子诱饵^[7]。在 CRC 中 lncRNA 的上调或下调,影响了 CRC 细胞增殖、侵袭、迁移及耐药,可作为 CRC 诊断及预后的生物标志物^[8]。有研究发现,这些生物学作用大多数与 lncRNA 作为竞争性内源性 RNA (ceRNA)网络机制有关,可作为 ceRNA 的 lncRNA、环状 RNA(cirRNA)、假基因,可以通过 miRNAs 反应元件(MREs)竞争性结合 miRNA,抑制 miRNA 与靶 mRNA 的 3'UTR 端结合,促使 miRNA 下游靶基因的表达,形成 ceRNA 调控网络^[9-10]。ceRNA 调控网络作为肿瘤的一种作用机制备受关注,参与了许多生物学过程,包括增殖、迁移、侵袭和凋亡以及化疗耐药^[10],深入探讨 ceRNA 调控网络机制,对于癌症进展的诊断、预后相关生物标志物的发现,以及药物靶向治疗都是至关重要的。

2 lncRNA 通过 ceRNA 参与 CRC 的增殖、侵袭、迁移、凋亡以及耐药

许多 lncRNA 作为 ceRNA,含有多类型和数量的 miRNA 特异性结合位点,与 CRC 的各种生物学功能都有关系,其中肺腺癌转移相关转录因子 1(MALAT1)、HOX 反义基因间 RNA(HOTAIR)、核富集转录本 1(NEAT1)这 3 个 lncRNA 作为促癌基因,在 CRC 中促进增殖、侵袭、迁移、凋亡以及耐药,本文对这 3 个 lncRNA 作为 ceRNA 的调控机制做了详细地总结。

2.1 MALAT1 MALAT1,也称作核富集常染色体

转录物-2 (NEAT-2),位于 11q13.1 染色体上,长约 8.1 kb^[11]。MALAT1 最早在小细胞肺癌中被发现,后来在多种癌症中被发现具有生物学作用,包括胃癌^[12]、肝癌^[13]、乳腺癌^[14]、胰腺癌^[15]、CRC^[16]等。研究表明 MALAT1 作为 ceRNA 在 CRC 中显著上调,调控 CRC 细胞的增殖、侵袭和转移(图 1)。SUN 等^[17]研究发现 Yes 相关蛋白 1(YAP1)敲低下调结肠癌细胞中 MALAT1 致癌基因的表达,YAP1 通过 MALAT1 调控结肠癌细胞增殖和转移,YAP1 与 β -连环蛋白(β -catenin)/T 细胞第四因子(TCF4)形成的复物,通过竞争性结合 miR-126-5p,在转录后水平增强了血管生长因子(VEGFA)、锌指结构转录因子(SLUG)和碱性螺旋环螺旋转录因子(TWIST)的表达,促进了 CRC 的增殖、侵袭、迁移。MALAT1 还可通过组蛋白甲基化修饰,增强 β -连环蛋白(β -catenin)信号传导途径的活性,促进 CRC 增殖、侵袭和转移。WU 等^[18]研究发现,十字形结构域蛋白 2C(JMJD2C)在 CRC 肿瘤组织中过表达,JMJD2C 作为 MALAT1 的上游调控靶标,可以直接结合到 MALAT1 启动子区域,即三甲基化组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9me3)和三甲基化组蛋白 H3 赖氨酸 36(H3K36me3)的位点上,降低组蛋白甲基化水平,促进 CRC 增殖、侵袭和转移,因此,MALAT1 可能是预防和治疗 CRC 转移的有用靶点。另外有研究报道,MALAT1 可以与一种抑制癌基因表达的肿瘤抑制蛋白结合——聚嘧啶束结合蛋白(PTB)相关剪接因子 Q(SFPQ),MALAT1 表达的上调可导致 SFPQ 蛋白表达的增加,MALAT1 可以与 SFPQ 竞争性结合,使 PTBP2 从 SFPQ/聚嘧啶束结合蛋白复合物(PTBP2)中释放,释放后的 PTBP2 促进 CRC 细胞增殖、侵袭和迁移^[19]。此外,MALAT1 可以通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增强 FUT4 相关岩藻糖基化和磷酸化水平,促进 CRC 的增殖、侵袭、迁移^[20]。FUT4 是岩藻糖基化的关键酶,据先前的报道,FUT4 与 CRC 患者对西妥昔单抗或贝伐单抗耐药性相关。XU 等^[20]研究报道,MALAT1 通过抑制 miR-26a/26b 来调节岩藻糖基转移酶 4(FUT4)的表达,使 CRC 细胞侵袭性增强。RAB14 是 RAS 癌基因家族的一个小 GTPase 成员,包含 170 多个成员,分为 5 个亚家族——RAS、RAB、RHO、ARF 和 RAN。有研究发现 MALAT1 通过充当 ceRNA 抑制了 miR-508-5p 的表达,RAB14 作为 miR-508-5p 的下游靶标,促进 CRC 发展,这为 CRC 治疗提供了治疗靶点^[21]。有研究发现,表达上调的 MALAT1 促进 CRC 细胞的增殖与自噬激活有关,体外实验证明了 MALAT1 与微管相关蛋白轻链 3 II(LC3-II)表达水平呈正相关,MALAT1 通过激活自噬和抑制 CRC 细胞系中 miR-101 的表达促进细胞增殖^[22]。此外,在 CRC 组织中 MALAT1 表达上调,抑制 miR-619-5p 的表达,与 TNM 分期、转移、无病生存

时间和总生存时间相关,被认为是Ⅱ期或Ⅲ期 CRC 患者诊断和预后因素的生物标志物^[23]。上述的研究表明,MALAT1 通过 ceRNA 机制在 CRC 的发生发展中发挥重要的作用,深入研究 MALAT1 的 ceRNA 机制,有助于理解 CRC 复发和转移的可能分子机制,并为 CRC 患者提供更多的治疗靶点。

MALAT1 异常升高还可导致 CRC 细胞产生放射抵抗性与化疗耐药现象,其具体机制仍待进一步研究。有研究发现 MALAT1 调控 miR-101-3p、miR-324-3p 的表达,与 CRC 放射抵抗性、化疗药物奥沙利铂的耐药相关^[24-25](图 1)。其中 GUO 等^[24]的研究发现,MALAT1/miR-101-3p 轴调节 CRC 的放射抵抗性,这可能在不久的将来是放疗抵抗的一个前瞻性的治疗方法,然而,这项研究并未发现 miR-101-3p 作用的下游靶标,可以继续深入研究,这将为 CRC 放疗提供新的潜在增敏靶点。MALAT1 在耐奥沙利铂的 CRC 组织和细胞中显著上调,通过与 miR-324-3p 竞争性结合,使整合素-金属蛋白酶 17(ADAM17)的表达增加,MALAT1 通过 miR-324-3p/ADAM17 轴,在 CRC 中发挥促奥沙利铂耐药的作用^[25]。总之,MALAT1 介导的 ceRNA 网络调控可能成为 CRC 潜在的诊断及治疗的靶点。

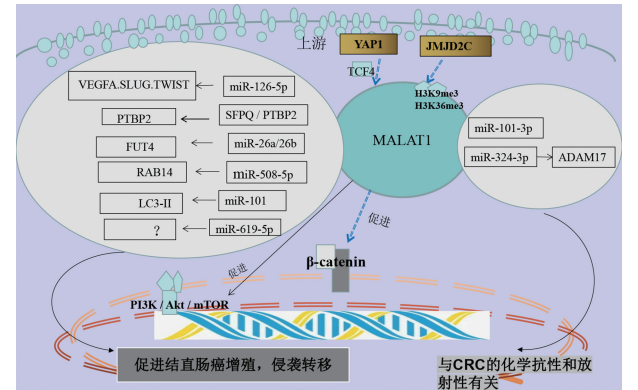
2.2 HOX 反义基因间 RNA(HOTAIR) HOTAIR 是位于 12 q13.13 染色体的 HOXC 基因簇,由 2 158 个核苷酸和 6 个外显子组成的聚腺苷酸化 RNA^[26]。lncRNA HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)通过募集染色质修饰因子来抑制同型盒基因 D 簇(HOXD)的表达^[26]。有研究发现,在 CRC 中与相应的正常结肠上皮细胞(FHC)相比,HOTAIR 在 CRC 细胞系和 CRC 组织中的表达显著增加,与 CRC 转移及不良预后相关^[27]。临床 CRC 标本中 HOTAIR 水平的升高与 TNM 分期、pT 分期、远处转移和较差的总生存期相关^[27],促进了 CRC 细胞的进展。据报道,HOTAIR 和不同 miRNA 之间的串扰,激活下游 Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、JAK/STAT 等信号通路,可以控制癌症进展(图 2)。HOTAIR 通过直接海绵 miR-206,下调 miR-206 的表达,miR-206 激活下游 CC 趋化因子配体 2(CCL2)的功能,在 CRC 中发挥促癌基因的作用,诱导 CRC 增殖和侵袭,HOTAIR/miR-206/CCL2 轴将是 CRC 新的治疗靶点,有趣的是,该项研究在动物实验中发现,CCL2 激活了下游 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进了 CRC 肝转移^[28]。XIAO 等^[29]研究发现在 CRC 细胞系中,HOTAIR 敲低和 miR-203a-3p 过表达均可抑制细胞增殖, β -catenin 和 GRG5 是 miR-203a-3p 的抑制靶点,miR-203a-3p 通过抑制 β -catenin 和 GRG5 的表达,从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,HOTAIR 通过 miR-203a-3p 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进 CRC 细胞增殖。PAN 等^[30]的研究证明了 HOTAIR 作为 ceR-

NA 与 miR-326 的“海绵”,靶向下游的岩藻糖基转移酶 6(FUT6),FUT6 调节下游 CRC 细胞表面的 α 1,3 聚焦的 CD44 糖蛋白的表达,激活了磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)蛋白激酶 B(AKT)信号通路,调节 CRC 进展,这项研究的结果为 CRC 提供了新的治疗靶点和预后指标。ST6GAL1 是一种修饰间质表皮转化因子(c-Met)的潜在酶,LIU 等^[31]研究证明,在 CRC 进展期 ST6- β 半乳糖胺 α -2, 6 唾液酸转移酶 1(ST6GAL1)上调,HOTAIR 和 miR-214 可以有效调节 ST6GAL1 的表达水平,形成调节性 HOTAIR/miR-214/ST6GAL1 轴,激活下游的 JAK-STAT 信号通路,促进 CRC 进展,为 CRC 的早期诊断和治疗靶点提供了有价值的信息(图 2)^[31]。

此外,有研究证明 HOTAIR 在 CRC 中与放射敏感性和化疗耐药性相关。研究发现,放疗后 CRC 患者的血浆和细胞中的 HOTAIR 表达明显上调,通过诱导细胞凋亡,抑制细胞自噬,增强了 CRC 细胞的放射敏感性,HOTAIR 敲低可通过调控 CRC 中 miR-93/ATG12 轴,增强放射敏感性^[27]。晚期 CRC 治疗失败的一个主要原因是对氟嘧啶(FU)的化疗产生耐药性,HOTAIR 通过促进胸苷酸合成酶的表达,抑制 5-FU 诱导的 CRC 细胞毒性,XIAO 等^[29]证明 HOTAIR/miR-203a-3p/Wnt/ β -catenin 轴,促进 CRC 细胞的增殖和 CRC 细胞的耐药性。5-FU 是转移性 CRC 化疗方案的主要手段之一,LI 等^[32]研究发现,HOTAIR 通过抑制 miR-218 的表达和激活 NF- κ B/TS 信号通路,促进 CRC 细胞对 5-FU 的化学抗性,VOPP1 被证明是 miR-218 的功能靶点,HOTAIR 直接招募 EZH2,并通过结合其启动子抑制 miR-218 的表达,这为 CRC 中 VOPP1 的异常激活提供了机制基础。因此,抑制 HOTAIR 可能是增强 5-FU 化疗敏感性的未来方向(图 2)^[33]。

2.3 核富集转录本 1(NEAT1) NEAT1 位于 11 号染色体上,长约 3.1 Kb,是一种广泛表达于多种哺乳动物细胞的 lncRNA^[33]。越来越多的研究表明,NEAT1 在许多人类恶性肿瘤中表达上调,包括乳腺癌^[34]、肺癌^[35]、食管癌^[36]、胃癌^[37]和 CRC^[38]。其中 NEAT1 在 CRC 中过表达,并发挥致癌作用,在多种生物学和病理学过程中发挥关键作用,了解其表达如何被调控以及其调控的靶基因是非常重要的,研究发现 NEAT1 有多个与 miRNA 结合的靶位点,如 miR-216b、miR-193a-3p、miR-205-5p 等,在 CRC 中作为促癌基因,促进细胞增殖、迁移和侵袭、抑制细胞周期的停滞和凋亡^[39-41]。ZHU 等^[39]的研究发现 NEAT1 作为 CRC 的致癌基因,通过直接海绵 miR-216b,激活 YY1 的表达,从而促进 CRC 细胞的凋亡和侵袭能力。Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KARS),是一种小 GTP 酶,它属于 RAS 超蛋白家族,ZHU 等^[40]的研究揭示了敲除 NEAT1 可通过调节 miR-193a-3p/

KRAS,抑制 CRC 细胞的增殖、侵袭。另外一项研究结果显示,NEAT1 通过抑制 miR-196a-5p,进而上调胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的表达,促进 CRC 细胞的增殖和迁移的潜能^[41]。NEAT1 还可调节血管内皮生长因子(VEGFA)的表达,LIU 等^[42]得出结论,抑制 NEAT1 的表达或 miR-205-5p 过表达,可以抑制 VEGFA 的表达。NEAT1 还可激活 Wnt/ β -catenin 通路,ZHANG 等^[43]的研究证明了 NEAT1 直接与 DEAD-box RNA 解旋酶 5(DDX5)结合,激活 Wnt 信号传导,NEAT1 和 DDX5 联合使用可能是 CRC 的重要预后指标。另外有研究证明了 NEAT1 与 CRC 患者的生存期相关,高表达者总生存期较低,NEAT1 靶向 miR-195-5p 并抑制 miR-195-5p 的表达,中心体蛋白 55(CEP55)是 miR-195-5p 的下游调控靶标,NEAT1 通过吸附 miR-195-5p,调控 CEP55 的表达,抑制 CRC 细胞增殖、迁移、侵袭、促进细胞凋亡^[44]。从以上的研究中可以看出 NEAT1 在促进 CRC 细胞的增殖和迁移潜能中发挥了关键作用,可以为 CRC 的诊断和治疗进展提供新的见解(图 3)。



注:图的左边是 MALAT 作为 ceRNA,在 CRC 中促进癌细胞的增殖、侵袭和转移相关的 micRNA/mRNA,图的中间是 MALAT 的上游调控靶标及相关的信号通路,图的右边是 MALAT 与放射敏感性和化疗耐药性相关其的 micRNA 和靶向的 mRNA。

图 1 MALAT 在 CRC 中作为 ceRNA,调控的 micRNA/mRNA/信号通路

NEAT1 还与结肠癌中的 5-FU 耐药性相关,WANG 等^[45]的研究证明了 NEAT1 敲除可促进 5-FU 敏感性,增强细胞凋亡、抑制 CRC 细胞侵袭,CPSF4 是 miR-150-5p 的下游靶点,CPSF4 的表达受 NEAT1 和 miR-150-5p 的调控 NEAT1/miR-150-5p/CPSF4 轴为 CRC 的治疗提供了另一新的靶点。另外有研究发现,NEAT1 影响 CRC 的耐药性是通过调节 CRC 细胞的细胞干性,下调的 NEAT1 降低了干性因子的表达,主要是通过影响染色质重塑,导致乙醛脱氢酶 1(ALDH1)和 c-Myc 蛋白启动子区域的乙酰化水平增加,从而增强了 CRC 细胞的干性,促进 CRC 对 5-FU 耐药性(图 3)^[38]。

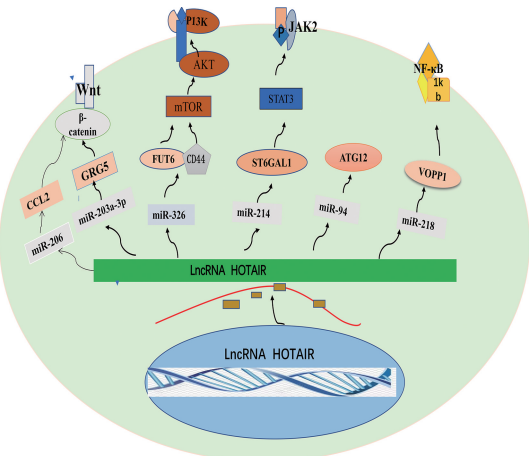
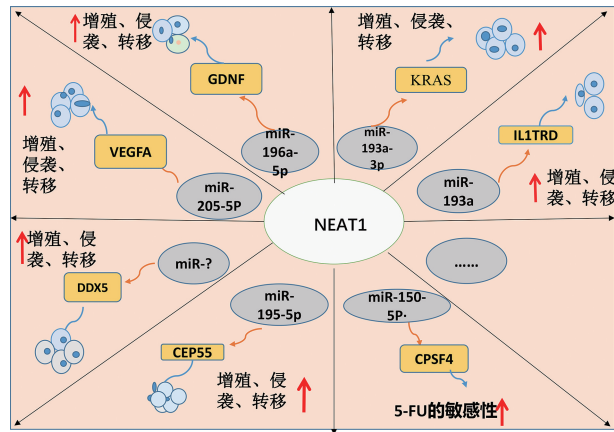


图 2 HOTAIR 在 CRC 中作为 ceRNA,调控的 micRNA/mRNA 信号通路



注:NEAT1 作为 ceRNA 相关的 miRNA 及 mRNA,促进 CRC 的增殖、侵袭和转移,以及化学抵抗性;↑表示促进。

图 3 NEAT1 在 CRC 中作为 ceRNA,调控的 micRNA/mRNA 信号通路

3 总结和展望

lncRNA 在基因转录、表观遗传和转录后水平调控靶基因的表达能力,miRNAs 作为致癌基因或肿瘤抑制因子调节细胞增殖和分化的功能,lncRNA 和 miRNAs 之间的串扰控制癌症进展,lncRNA 的 ceRNA 调控网络机制及其参与 CRC 的发病机制等方面越来越受到研究者的关注。

MALAT1 作为一种新发现的 lncRNA,其异常表达会抑制 miRNA 表达,从而促进下游癌基因的表达,它作为致癌 lncRNA 在各种人类恶性肿瘤中上调,并与不良预后相关。多项研究显示 HOTAIR 在 CRC 中异常高表达,通过激活 Wnt/ β -catenin、NF- κ B 信号通路,促进 CRC 的进展以及对 5-FU 的耐药性,这些研究证实了 lncRNA 在 CRC 中作为生物标志物的作用,它们在癌症的诊断和预后中均具有重要意义,可被视为 CRC 的治疗新靶标。综上所述,lncRNA 作为重要的转录调控物,可多方面影响 CRC 的发生与发展,可以用作 CRC 患者的预测和治疗的靶标。

总之,lncRNA 的失调与 CRC 的进展与预后密切相关,但是,这个领域充满了未解决的问题,未来的研

究工作应关注 lncRNA 在促进 CRC 进程中的功能和分子模式在临床中的应用,而不只是在实验中证明 lncRNA 的作用机制,这对于开发 lncRNA 作为新的生物标志物和获得具有高特异度和灵敏度的治疗方法是极为必要的,这将会成为 CRC 患者治疗的一大突破点。

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer statistics for the year 2020; an overview[J]. Int J Cancer, 2021.

[2] MORGAN E, ARNOLD M, GINI A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [J]. Gut, 2023, 72 (2): 338-344.

[3] LADABAUM U, DOMINITZ J A, KAHN C, et al. Strategies for colorectal cancer screening[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 418-432.

[4] MATTICK J, AMAEAL P, CARNINCI P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24 (6): 430-447.

[5] PALAZZO A, KOONIN E. Functional long non-coding RNAs evolve from junk transcripts[J]. Cell, 2020, 183 (5): 1151-1161.

[6] ZHANG X, WANG W, ZHU W, et al. Mechanisms and functions of long non-coding rnas at multiple regulatory levels[J]. Intern J Mol Sci, 2019, 20(22): 5573.

[7] SHI T, GAO G, CAO Y. Long noncoding RNAs as novel biomarkers have a promising future in cancer diagnostics [J]. Dis Markers, 2016, 2016: 9085195.

[8] CHEN S, SHEN X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer [J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1): 167.

[9] LIN W, LIU H, TANG Y, et al. The development and controversy of competitive endogenous RNA hypothesis in non-coding genes [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476 (1): 109-123.

[10] ZHANG Q, FENG Z, SHI S, et al. Comprehensive analysis of lncRNA-associated ceRNA network reveals the novel potential of lncRNA, miRNA and mRNA biomarkers in human rectosigmoid junction cancer [J]. Oncol Lett, 2021, 21(2): 144.

[11] GOYAL B, YADAV S R M, AWASTHEE N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188502.

[12] SYLLAIOS A, MORIS D, KARACHALIOU G S, et al. Pathways and role of MALAT1 in esophageal and gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2021, 21(5): 343.

[13] JI D G, GUAN L Y, LUO X, et al. Inhibition of MALAT1 sensitizes liver cancer cells to 5-fluorouracil by regulating apoptosis through IKK α /NF- κ B pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(1): 33-40.

[14] KIM J, PIAO H L, KIM B J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. Nat Genet, 2018, 50(12): 1705-1715.

[15] XU J, XU W, XUAN Y, et al. Pancreatic Cancer Progression is regulated by IPO7/p53/LncRNA MALAT1/MiR-129-5p positive feedback loop [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 630262.

[16] ZHUANG M, ZHAO S, JIANG Z, et al. MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility [J]. EBioMedicine, 2019, 41: 286-298.

[17] SUN Z, OU C, LIU J, et al. YAP1-induced MALAT1 promotes epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR-126-5p in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2019, 38(14): 2627-2644.

[18] WU X, LI R, SONG Q, et al. JMJD2C promotes colorectal cancer metastasis via regulating histone methylation of MALAT1 promoter and enhancing β -catenin signaling pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 435.

[19] 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): 736-48.

[20] XU J, XIAO Y, LIU B, et al. Exosomal MALAT1 sponges miR-26a/26b to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via FUT4 enhanced fucosylation and PI3K/Akt pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39 (1): 54.

[21] ZHANG C, YAO K, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes colorectal cancer progression by acting as a ceRNA of miR-508-5p to regulate RAB14 expression [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4157606.

[22] SI Y, YANG Z, GE Q, et al. Long non-coding RNA Malat1 activated autophagy, hence promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis by sponging miR-101 in colorectal cancer [J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 24: 50.

[23] QIUG, ZHANG X B, ZHANG S Q, et al. Dysregulation of MALAT1 and miR-619-5p as a prognostic indicator in advanced colorectal carcinoma [J]. Oncol Lett, 2016, 12 (6): 5036-5042.

[24] GUO J, DING Y, YANG H, et al. Aberrant expression of lncRNA MALAT1 modulates radioresistance in colorectal cancer in vitro via miR-101-3p sponging [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 115: 104448.

[25] FAN C, YUAN Q, LIU G, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates oxaliplatin-resistance via miR-324-3p/ADAM17 axis in colorectal cancer cells [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 473.

[26] XU D, SUN L. HOTAIR underlies the region-specific development of adipose tissue [J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(11): 663-664.

[27] LIU Y, CHEN X, et al. Long non-coding RNA HOTAIR

- knockdown enhances radiosensitivity through regulating microRNA-93/ATG12 axis in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3):175.
- [28] SHENGNAN J, DAFEIX, HUA J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR as a competitive endogenous RNA to sponge miR-206 to promote colorectal cancer progression by activating CCL2 [J]. *J Cancer*, 2020, 11(15): 4431-4441.
- [29] XIAO Z, QU Z, CHEN Z, et al. LncRNA HOTAIR is a prognostic biomarker for the proliferation and chemoresistance of colorectal cancer via miR-203a-3p-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(3):1275-1285.
- [30] PAN S, LIU Y, LIU Q, et al. HOTAIR/miR-326/FUT6 axis facilitates colorectal cancer progression through regulating fucosylation of CD44 via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(5):750-760.
- [31] LIU B, LIU Q, PAN S, et al. The HOTAIR/miR-214/ST6GAL1 crosstalk modulates colorectal cancer procession through mediating sialylated c-Met via JAK2/STAT3 cascade[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 455.
- [32] LI P, ZHANG X, WANG L, et al. lncRNA HOTAIR contributes to 5FU resistance through suppressing miR-218 and activating NF- κ B/TS signaling in colorectal cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8:356-369.
- [33] FUKUSHIMA K, SATOH T, SUGIHARA F, et al. Dysregulated expression of the nuclear exosome targeting complex component Rbm7 in nonhematopoietic cells licenses the development of fibrosis[J]. *Immunity*, 2020, 52(3):542-556.
- [34] PARK M, ZHANG L, MIN K, et al. NEAT1 is essential for metabolic changes that promote breast cancer growth and metastasis[J]. *Cell metabolism*, 2021, 33(12): 2380-2397.
- [35] JEN J, TANG Y, LU Y, et al. Oct4 transcriptionally regulates the expression of long non-coding RNAs NEAT1 and MALAT1 to promote lung cancer progression[J]. *Molecular cancer*, 2017, 16(1):104.
- [36] CHEN X, KONG J, MA Z, et al. Up regulation of the long non-coding RNA NEAT1 promotes esophageal squamous cell carcinoma cell progression and correlates with poor prognosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9): 2808-15.
- [37] JIA Y, YAN Q, ZHENG Y, et al. Long non-coding RNA NEAT1 mediated RPRD1B stability facilitates fatty acid metabolism and lymph node metastasis via c-Jun/c-Fos/SREBP1 axis in gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):287.
- [38] ZHU Y, HU H, YUAN Z, et al. LncRNA NEAT1 remodels chromatin to promote the 5-Fu resistance by maintaining colorectal cancer stemness [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):962.
- [39] ZHU Y, WANG X, ZHENG L, et al. The lncRNA NEAT1 inhibits miRNA-216b and promotes colorectal cancer progression by indirectly activating YY1 [J]. *J Oncol*, 2022, 2022:8130132.
- [40] ZHU Z, DU S, YIN K, et al. Knockdown long noncoding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 suppresses colorectal cancer through modulating miR-193a-3p/KRAS[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(1):261-275.
- [41] ZHONG F, ZHANG W, CAO Y, et al. LncRNA NEAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation and migration via regulating glial cell-derived neurotrophic factor by sponging miR-196a-5p [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(12):1190-1199.
- [42] LIU H, LI A, SUN Z, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes colorectal cancer progression by regulating miR-205-5p/VEGFA axis[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(2):386-396.
- [43] ZHANG M, WENG W, ZHANG Q, et al. The lncRNA NEAT1 activates Wnt/ β -catenin signaling and promotes colorectal cancer progression via interacting with DDX5 [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):113.
- [44] CHENG H, MALHOTRA A. Evaluation of potential of long noncoding RNA NEAT1 in colorectal cancer[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2020, 39(2):101-111.
- [45] WANG X, JIANG G, REN W, et al. LncRNA NEAT1 regulates 5-Fu sensitivity, apoptosis and invasion in colorectal cancer through the MiR-150-5p/CPSF4 axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:6373-6383.

(收稿日期:2023-01-22 修回日期:2023-05-17)