

• 综 述 •

LncRNA 在胃癌早期诊断中的研究进展*

邹磊¹, 颜晚林¹, 张鑫²综述, 孙轶华^{1△}审校

(1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086)

摘要: 胃癌是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 在我国各种恶性肿瘤发病率中居首位。长非编码 RNA(lncRNA)是癌症研究中的最热门非编码 RNA 之一。在胃癌中的作用也得到广泛研究, lncRNA 是肿瘤生物学的重要组成部分。此外, 有研究表明, 与健康个体比较, 胃癌患者 lncRNA 表达异常。在传统胃癌检测方式(内镜、病理检查和血清生物标志物测定)的基础上有研究表明 lncRNA 也能用于胃癌的诊断, 具有高灵敏度、高特异度、非侵入性和成本低廉等优点; 其与常规肿瘤标志物联合诊断的准确度更高, 可作为理想的生物标志物, 对早期胃癌进行检测。该文简述了 lncRNA 在胃癌中的研究进展。

关键词: 胃肿瘤; RNA; 肿瘤标记, 生物学; 早期诊断; 综述

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 01. 027 **中图法分类号:**R735. 2; R446. 61

文章编号:1673-4130(2019)01-0102-06 **文献标识码:**A

Research progress of LncRNA in early diagnosis of gastric cancer*

ZOU Lei¹, XIE Wanlin¹, ZHANG Xin², SUN Yihua^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang 150086, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

Abstract: Gastric cancer is a malignant tumor originating from gastric mucosal epithelial cells and ranks first in the incidence of various malignant tumors in China. Long non-coding RNA (lncRNA) is one of the most popular non-coding RNAs in cancer research. The role of LncRNA in gastric cancer has also been extensively studied, and lncRNA is an important component of tumor biology. In addition, studies have shown that lncRNA expression is abnormal in gastric cancer patients compared with healthy individuals. Based on the traditional detection methods of gastric cancer (endoscopic and pathological examination and serum biomarker determination), studies have shown that lncRNA can also be used for the diagnosis of gastric cancer, with high sensitivity, high specificity, non-invasiveness and low cost. Its combined diagnosis with conventional tumor markers is more accurate and can be used as an ideal biomarker for the detection of early gastric cancer. This article briefly describes the research progress of lncRNA in gastric cancer.

Key words: gastric neoplasm; RNA; tumor markers, biology; early diagnosis; review

胃癌是恶性肿瘤最常见的类型之一, 是全球第二大癌症相关死亡原因。由于早期胃癌具有非特异性症状, 患者往往晚期才能确诊。临床数据表明, 晚期胃癌患者术后 5 年生存率仅为 30%~40%, 而早期胃癌则为 70%~90%^[1]。因此, 早期诊治是提高患者 5 年生存率和改善患者预后的重要途径。目前, 胃癌的诊断依赖于内镜、病理检查和肿瘤标志物的测定[包括癌胚抗原(CEA)、糖链抗原 19-9(CA19-9)、癌抗原 72-4(CA72-4)和癌抗原 50(CA50)等]。然而, 内窥镜和病理检查虽然是确诊胃癌的“金标准”, 但因其费用

较高、取材困难和患者痛苦大, 并不能用于早期癌症的筛查。肿瘤标记物也因缺乏高特异度和灵敏度^[2], 效用有限。因此, 为优化治疗策略、预测疗效并延长患者生存期, 必须尽快确定早期新型诊断标志物。循环长非编码 RNA(lncRNA)由于可直接从患者血浆和血清中检测, 具有检测方便快捷、无创伤性、高灵敏度和特异度等优点被视为胃癌潜在的肿瘤标志物。

1 lncRNA 简介

lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的功能性 RNA。在各种生理过程中 lncRNA 在控制基因表达

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81772253)。

△ 通信作者, E-mail: syh200415@163.com。

本文引用格式: 邹磊, 颜晚林, 张鑫, 等. LncRNA 在胃癌早期诊断中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 102-107.

方面具有关键作用。lncRNA 的异常表达是发生肿瘤的重要因素,并参与了血管的发生和细胞增殖、迁移和凋亡^[3-4]。lncRNAs 表现出广泛的生物学功能,且可与 mRNA 和微小 RNA(miRNA)结合具有以下功能:(1)作为 miRNA 或翻译因子调节基因表达的转录诱导因子^[5];(2)作为 miRNA 的内源性抑制剂^[5];(3)作为增强子 RNA 与 mRNA 竞争负伸长因子复合物结合靶向启动子进行转录调控^[6];(4)作为表观遗传或染色质修饰复合物的配体^[7];(5)与其相应的剪接的 mRNA 杂交以形成双链 RNA(dsRNA),其由 Dicer 酶切割以产生内源性小干扰 RNA 以调节基因表达^[8];(6)通过肿瘤抑制基因的转录调控或肿瘤抑制因子靶基因的激活直接调控肿瘤抑制信号的传导^[9];(7)通过直接 lncRNA-mRNA 相互作用的基因表达调控^[10]。越来越多的证据表明,lncRNA 异常表达与胃癌的发生、转移和患者预后相关。

2 lncRNA 在胃癌发生、发展中的作用研究

2.1 通过调控细胞周期进程,促使上皮-间质转化(EMT),促进胃癌进展

有研究表明,LINC00978、lncRNA-分化拮抗非蛋白质编码 RNA(DANCR)、lncRNA-癌症易感性候选者 15(CASC15)和 lncRNA-锌指结构反义转录本 1(ZFAS1)等在胃癌组织、血清样品和细胞系中的表达水平升高^[11-14]。这些 lncRNAs 可通过诱导细胞周期停滞和抑制细胞凋亡促进细胞增殖,且通过影响 EMT 进展抑制或加速细胞迁移和侵入,促进胃癌进展。在胃癌发生时 lncRNA-DANCR 可被人婆罗双树样基因 4(SALL4)激活,并通过激活 β -连环蛋白途径发挥其致癌活性。LINC00978 升高可促使胃癌细胞中转化生长因子 β (TGF- β)/SMAD 信号传导途径的活化。此外,PAN 等^[14]还发现,lncRNA-ZFAS1 可通过外泌体递送的方式,介导胃癌细胞-细胞间的信息交流,促进胃癌的发生、发展。

2.2 通过竞争性内源 RNA(ceRNA)机制影响下游信号通路,促进胃癌进展

2011 年 SALMENA 等^[15]提出了 ceRNA 假说,假设任何含有 miRNA 应答元件(MREs)的 RNA 分子均可隔离来自共享相同 MRE 的其他靶标的 miRNA,从而调节其功能。已有研究表明,在胃癌中,lncRNAs 可作为竞争 miRNA 结合的 ceRNAs,从而抑制 miRNA 靶向的 mRNA 的表达^[16-17]。目前,在胃癌中,已发现颇多 lncRNA 的 ceRNA 机制^[18-20]。ZHENG 等^[21]发现,lncRNA-LINC01410 通过抑制 miR-532-5p 表达,导致中性粒细胞胞浆因子 2(NCF2)表达增多和核因子 κ B (NF- κ B)通路的持续激活,促进胃癌转移和血管生成。且 NCF2 反过来可通过 NF- κ B 增加启动子活性和 LINC01410 的表达,从而形成正向反馈回路,驱动胃癌的恶性行为。lncRNA-尿路上皮癌相关基因 1(UCA1)可调节磷酸肌醇-3 激酶-蛋白激酶 B-哺乳动

物雷帕霉素蛋白(PI3K-Akt-mTOR)信号蛋白及其下游介质,促进体外和体内胃癌进展^[22]。lncRNA-溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)-反义 RNA1(AS1)在胃癌中显著下调,且可通过 ASK1-p38-MAPK/c-Jun N 端激酶途径(JNK)信号通路调控 SLC7A11 的表达,促进体外和体内肿瘤的生长^[23]。此外,YUAN 等^[24]还发现,lncRNA-CAT104 通过抑制锌指 E 盒结合同源框 1 调控 miR-381 的表达,进而诱导 JNK 和 NCIN87 细胞 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的激活,促进胃癌的发生、发展。

2.3 其他

除以上的机制外,在胃癌中,也发现了 LncRNAs 可通过影响自噬、代谢应激和缺氧 3 个方面促进胃癌的恶性进展。一方面,CHEN 等^[25]发现,lncRNA-HOXD 反义生长相关长非编码 RNA(HA-GLROS)表达的外源性下调显著抑制了细胞增殖、侵袭和迁移。lncRNA-HA-GLROS 以 2 种方式调节 mTOR 信号:(1)HAGLROS 通过拮抗 miR-100-5p 介导的 mTOR mRNA 抑制竞争性地吸引 miR-100-5p 以增加 mTOR 表达;(2)HAGLROS 与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)组分相互作用以激活 mTORC1 信号通路,抑制自噬,从而促进过度增殖并维持胃癌细胞的恶性表型。另一方面,ZHAO 等^[26]发现,lncRNA-结肠癌转移相关基因 1(MACC1)-AS1 在胃癌组织中表达显著升高。在代谢应激状态下,LncRNA-MACC1-AS1 升高,并稳定了 MACC1 mRNA,使 MACC1 转录增强,通过 AMPK/Lin28 途径协调,促进代谢可塑性,促进胃癌细胞增殖并抑制细胞凋亡。再者,LIU 等^[27]发现,lncRNA-BC005927 在胃癌样品中表达上调。在缺氧条件下,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)能调控 lncRNA-BC005927 表达升高,导致转移相关基因表达升高,促进胃癌细胞转移。

3 lncRNA 对胃癌的诊治和预后评估价值

目前,通过高通量测序技术发现大量 LncRNAs 的表达水平与胃癌组织学分级、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴转移、神经周围浸润、静脉入侵等密切相关。已证实胃癌患者血浆 lncRNA-H19、lncRNA-AK001058、lncRNA-INHBA-AS1、lncRNA-MIR4435-2HG、lncRNA-转录因子 ccAAT-增强子结合蛋白 α (CEBPA-AS1)、lncRNA-组织分化诱导非蛋白编码 RNA(TINCR)和 lncRNA-LINC00857 等表达均明显升高^[28-30],血清 lncRNA-肝癌高表达长链非编码 RNA(HULC)、lncRNA 尿路上皮癌相关基因 1- α (CUDR)、lncRNA-应激诱导长链非编码转录体 5 (LSINCT-5) 和 lncRNA-PTEN 同源假基因 1 (PTENP1)对胃癌具有诊断(表 1)和预后评估价值^[31-32]。且相较于单一肿瘤标志物——CEA 检测,无论是 lncRNA-H19 和 CEA 的联合检测,还是 5 种血浆 lncRNAs[TINCR、结肠癌相关转录体 2(CCAT2)、AOC4P、BRAF 激活的长链非编码 RNA(BANCR)和

LINC00857]的联合检测均显示出了更高的诊断价值,增强了诊断胃癌的灵敏度。有研究表明,在胃癌患者的外泌体中,LINC00152 显著增加^[33]。

LINC00152 主要存在于胃癌患者血浆和外泌体中,但血浆和外泌体 LINC00152 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。表明外泌体可能在体内循环过程中保护了 lncRNA 免于降解^[33]。同时,ZHAO 等^[34]发现,胃癌患者血清外泌体 lncRNA-HOXA 远端转录体(HOTTIP)和 lncRNA-ZFAS1 的表达水平

高于健康个体。且胃癌患者血清外泌体 LncRNA-HOTTIP 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(AUC)为 0.827,显示出比 CEA、CA19-9 和 CA72-4 (AUC 分别为 0.653、0.685 和 0.639)更高的诊断能力,差异有统计学意义($P=0.001$)。体现了 lncRNAs 作为肿瘤标志物用于胃癌诊断的优越性,且胃癌患者外泌体型 lncRNAs 对胃癌的早期诊断更加敏感。

表 1 作为胃癌诊断标记物的 lncRNA 的最新研究进展			
lncRNA	属性	机制	参考文献
H19			
胃癌细胞	致癌	H19 作为一种竞争性内源 RNA,通过在胃癌细胞中抑制 let-7c 来调节人类表皮生长因子受体 2(HER2)的表达	[28,42]
胃癌患者血浆			
UCA1			
胃癌细胞	致癌	UCA1/miR-590-3p/CREB1 轴可调控胃癌细胞增殖和侵袭。	[22]
胃癌患者血浆			
HOTTIP			
胃癌细胞	致癌	将 HOXA13-HOTTIP 和 HOXA13-HOTAIR 募集到 BMP7 启动子中的不同位点可影响人胃细胞的恶性转变	[34,43]
胃癌患者血浆外泌体			
TINCR			
胃癌细胞	致癌	E2F1/TINCR/STAU1/CDKN2B 信号轴有助于胃癌的恶性进展	[44-45]
胃癌患者血浆			
HULC			
胃癌细胞	致癌	沉默 lncRNA-HULC 可增强化疗诱导的胃癌细胞凋亡	[31,46]
胃癌患者血清			
PTEP1			
胃癌细胞	抑癌	lncRNA-PTENP1 作为竞争性内源 RNA,通过干扰 miR-106b 和 miR-93 的表达来调节胃癌中 PTEN 水平	[32,47]
胃癌患者血清			
CCAT2			
胃癌细胞	致癌	沉默 lncRNA-CCAT2 可通过抑制 PI3K/mTOR 信号传导途径,抑制 BGC-823 细胞增殖,以及诱导 BGC-823 细胞凋亡和自噬	[44,48]
胃癌患者血浆			
BANCR			
胃癌细胞	致癌	lncRNA-BANCR 通过调节 NF-κB1 促进胃癌细胞增殖	[44,49]
胃癌患者血浆			

lncRNA 除对胃癌具有诊断价值外,lncRNAs 还可作为胃癌治疗的新靶标。一方面,通过对胃癌相关 lncRNAs 发挥基因调控功能的机制研究,找出 lncRNA 和下游靶蛋白,采用 RNA 干扰技术和开发相关蛋白的小分子抑制剂治疗胃癌^[35]。另一方面,可借由 lncRNA 干预化疗药物多重耐药(MDR),增强化疗药物的敏感性,提高化疗的疗效。一些研究已证明,部分胃癌相关 lncRNA 与药物抗性有关。LIU 等^[36]发现,lncRNA-CDKN1A 反义链启动子 DNA 损伤激动 RNA(PANDAR)水平是判断早期肿瘤组与健康组,转移灶组和非化疗敏感组胃癌患者化疗耐药的标

志物。PANDAR 可通过竞争性结合 p53 蛋白控制 CDKN1A 基因转录,促进体内胃癌的生长,与其他化疗药物联用会具有不同的抗肿瘤作用。ZHOU 等^[37]研究表明,人浆细胞瘤转化迁移基因 1(PVT-1)在顺铂耐药患者、BGC823/DDP 和 SGC7901/DDP 细胞的胃癌组织中高度表达。PVT-1 过度表达具有抗凋亡活性,且在顺铂耐药性胃癌细胞中改善 MDR 相关基因,如 MDR1、mTOR、MRP 和 HIF-1α 的表达。

UCA1 可通过 UCA1-miR-27b 轴参与胃癌细胞化疗灵敏度的调控。UCA1 过表达和 miR-27b 抑制来增加了阿霉素(ADR)、DDP 和 5-氟脲嘧啶(5-FU)

在 SGC7901 细胞中的半抑制浓度 (IC₅₀), 减少 SGC7901/ADR 细胞凋亡, 下调多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶蛋白表达, 增加抗凋亡蛋白的表达^[38]。在 BGC823/ADR 和 SGC7901/ADR 细胞中, 敲低 lncRNA-CASC9 可恢复其对紫杉醇和阿霉素的敏感性^[39]。表明 lncRNAs 是治疗胃癌的潜在靶点。

此外, lncRNA 也可作为评估胃癌患者预后的重要指标。通过收集临床数据进行预后统计分析的研究已证明 lncRNA-HOTTIP、lncRNA-SLC7A11-AS1 和 lncRNA-CASC15 等与胃癌患者的预后不良密切相关^[23, 34, 40]。同时, Liu 等发现, 观察术前胃癌患者与健康个体血浆 lncRNA-FER-1 样蛋白 4 (FER1L4) 的表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。然而, 术后 2 周在胃癌患者中观察到表达水平急剧下降^[41], 表明了 lncRNA-FER1L4 作为评估胃癌患者预后的生物标志物的潜力。因此, lncRNA 可能是评价胃癌患者预后的潜在标志物, 具有研究价值。

4 lncRNA 可作为胃癌的早期诊断标志物

许多血清标志物 [包括 CEA、CA19-9、CA72-4、CA125、癌抗原 242 (CA242) 和 CA50] 被广泛用于胃癌的检测。然而, 低灵敏度或低特异度降低了其对胃癌的临床诊断价值。大量非蛋白质编码的转录物以前被认为是基因组内的“垃圾”。

随着高通量测序技术的发展, 多种非编码 RNA 的功能发现引起了许多研究人员的关注, 并促使其在发病机制中寻找与疾病密切相关的非编码 RNAs。有证据表明, lncRNAs 在癌症中的失调表达会改变疾病的进展, 并可能作为多种类型癌症的独立生物标志物^[8]。

本文强调了胃癌检测、诊治中的 lncRNA 的重要性。首先, 检测循环 lncRNA, 相较于胃镜等有创检查手段, 只需采集体液, 具有非侵入性的检测特点, 大大减轻了患者痛苦和检测的繁琐。其次, 尽管 lncRNA 的使用具有许多限制, 如 lncRNA 检测的不同方法及研究中验证步骤的小群组大小。前瞻性研究验证了使用 lncRNA 作为不同人群胃癌检测诊断生物标志物的可行性。同时, 相较于常规肿瘤标志物 (如 CA19-9、CA125、CA72-4、CA242、CA50、CEA 和胃蛋白酶原), lncRNA 具有更高的灵敏度和特异度, 尤其是血浆外泌体型 lncRNA。此外, lncRNA 组合检测及其与常规肿瘤标志物的联合检测还可大大提高诊断胃癌的准确度。因此, lncRNA 可作为胃癌早期诊断的标志物。

5 小 结

人类血液除有大量 miRNA 外, 还含有丰富的 lncRNA。lncRNA 可通过高通量测序技术或微阵列检测, 并通过逆转录 PCR 验证, 体现了 lncRNA 在胃癌检测中的潜在应用价值。这些小核酸 (lncRNA、miRNA 和其他) 能将胃癌患者与健康个体区分开来, 具有

实用性、非侵入性和成本效益等优点, 是早期筛查胃癌的有效手段。同时, lncRNA 与常规肿瘤标志物 (如 CA19-9、CA125、CA72-4、CA242、CA50、CEA 和胃蛋白酶原) 的联合检测能优化诊断胃癌的准确度。随着 lncRNA 在胃癌中研究的逐渐深入, lncRNA 也被视为评估预后的标志物和靶向治疗的新靶点。遗憾的是, 尽管现有的研究已发现了大量与胃癌相关的 lncRNA, 且可作为胃癌生物标志物。但由于验证样本量较少, 仍需更大规模的临床验证, 才能用于临床。因此, 胃癌相关 lncRNA 的研究具有很大的发展潜力, lncRNA 作为早期诊断胃癌的肿瘤标志物, 也有待于进一步的用基础与临床试验证实。

参考文献

- [1] SHIN V Y, NG E K, CHAN V W, et al. A three-miRNA signature as promising non-invasive diagnostic marker for gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(8): 202.
- [2] YANG L, WANG J, LI J, et al. Identification of Serum Biomarkers for Gastric Cancer Diagnosis Using a Human Proteome Microarray[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(2): 614-623.
- [3] PRENSNER J R, IYER M K, BALBIN O A, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8): 742-749.
- [4] BRUNNER A L, BECK A H, EDRIS B, et al. Transcriptional profiling of long non-coding RNAs and novel transcribed regions across a diverse panel of archived human cancers[J]. *Genome Biol*, 2012, 13(8): R75.
- [5] POLISENO L, SALMENA L, ZHANG J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033-1038.
- [6] SCHAUKOWITCH K, JOO J Y, LIU X, et al. Enhancer RNA facilitates NELF release from immediate early genes[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(1): 29-42.
- [7] GIBB E A, BROWN C J, LAM W L. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(7): 38.
- [8] WATANABE T, TOTOKI Y, TOYODA A, et al. Endogenous siRNAs from naturally formed dsRNAs regulate transcripts in mouse oocytes [J]. *Nature*, 2008, 453(7194): 539-543.
- [9] PRENSNER J R, CHINNAIYAN A M. The emergence of lncRNAs in cancer biology[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(5): 391-407.
- [10] GONG C, MAQUAT L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. *Nature*, 2011, 470(7333): 284-288.
- [11] FU M, HUANG Z, ZANG X, et al. Long noncoding RNA LINC00978 promotes cancer growth and acts as a diag-

- nostic biomarker in gastric cancer[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1):12425.
- [12] PAN L, LIANG W, GU J, et al. Long noncoding RNA DANCER is activated by SALL4 and promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(2):1915-1930.
 - [13] WU Q, XIANG S, MA J, et al. Long non-coding RNA CASC15 regulates gastric cancer cell proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition by targeting CDKN1A and ZEB1[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(6):799-813.
 - [14] PAN L, LIANG W, FU M, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6):991-1004.
 - [15] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146(3):353-358.
 - [16] LI J H, LIU S, ZHOU H, et al. starBase v2. 0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(6):D92-97.
 - [17] YANG S, NING Q, ZHANG G, et al. Construction of differential mRNA-lncRNA crosstalk networks based on ceRNA hypothesis uncover key roles of lncRNAs implicated in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52):85728-857840.
 - [18] YUAN H, CHEN Z, BAI S, et al. Molecular mechanisms of lncRNA SMARCC2/miR-551b-3p/TMPRSS4 axis in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418(1):84-96.
 - [19] CHEN X, CHEN Z, YU S, et al. Long noncoding RNA LINC01234 functions as a competing endogenous RNA to regulate CBFB expression by sponging miR-204-5p in gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8):2002-2014.
 - [20] QUAN Y, ZHANG Y, LIN W, et al. Knockdown of long non-coding RNA MAP3K20 antisense RNA 1 inhibits gastric cancer growth through epigenetically regulating miR-375[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2):527-534.
 - [21] ZHANG J X, CHEN Z H, CHEN D L, et al. LINC01410-miR-532-NCF2-NF- κ B feedback loop promotes gastric cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(20):2660-2675.
 - [22] LI C, LIANG G, YANG S, et al. Dysregulated lncRNA-UCA1 contributes to the progression of gastric cancer through regulation of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55):93476-93491.
 - [23] LUO Y, WANG C, YONG P, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA SLC7A11-AS1 predicts poor prognosis and promotes tumor growth in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68):112530-112549.
 - [24] YUAN G, QUAN J, DONG D, et al. Long non-coding RNA CAT104 promotes cell viability, migration and invasion in gastric carcinoma cells through activation of microRNA-381 inhibiting zinc finger E-box binding homeobox 1(ZEB1) expression[J]. *Oncol Res*, 2018, 6(7):1037-1046.
 - [25] CHEN J F, WU P, XIA R, et al. STAT3-induced lncRNA HAGLROS overexpression contributes to the malignant progression of gastric cancer cells via mTOR signal-mediated inhibition of autophagy[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):6.
 - [26] ZHAO Y, LIU Y, LIN L, et al. The lncRNA MACC1-AS1 promotes gastric cancer cell metabolic plasticity via AMPK/Lin28 mediated mRNA stability of MACC1[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):69.
 - [27] LIU X, WANG Y, SUN L, et al. Long noncoding RNA BC005927 upregulates EPHB4 and promotes gastric cancer metastasis under hypoxia[J]. *Cancer Sci*, 2018, 9(4):988-1000.
 - [28] HASHAD D, ELBANNA A, IBRAHIM A, et al. Evaluation of the Role of Circulating Long Non-Coding RNA H19 as a Promising Novel Biomarker in Plasma of Patients with Gastric Cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6):1100-1105.
 - [29] KE D, LI H, ZHANG Y, et al. The combination of circulating long noncoding RNAs AK001058, INHBA-AS1, MIR4435-2HG, and CEBPA-AS1 fragments in plasma serve as diagnostic markers for gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13):21516-21525.
 - [30] ZHANG K, SHI H, XI H, et al. Genome-Wide lncRNA Microarray Profiling Identifies Novel Circulating lncRNAs for Detection of Gastric Cancer[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):213-227.
 - [31] JIN C, SHI W, WANG F, et al. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):51763-51772.
 - [32] DONG L, QI P, XU M D, et al. Circulating CUDR, LSINCT-5 and PTENP1 long noncoding RNAs in sera distinguish patients with gastric cancer from healthy controls [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(5):1128-1135.
 - [33] WANG J, LIU Y, SUN W, et al. Plasma exosomes as novel biomarker for the early diagnosis of gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4):805-812.
 - [34] ZHAO R, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):68.
 - [35] QI P, DU X. The long non-coding RNAs, a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(2):155-165.
 - [36] LIU J, BEN Q, LU E, et al. Long noncoding RNA PAN-DAR blocks CDKN1A gene transcription by competitive interaction with p53 protein in gastric cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):168.
 - [37] ZHOU D D, LIU X F, LU C W, et al. Long non-coding

- RNA PVT1: Emerging biomarker in digestive system cancer[J]. Cell Prolif, 2017, 50(6):12398.
- [38] SHANG C, GUO Y, ZHANG J, et al. Silence of long non-coding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(5): 1061-1067.
- [39] SHANG C, SUN L, ZHANG J, et al. Silence of cancer susceptibility candidate 9 inhibits gastric cancer and reverses[J]. Oncotarget, 2017, 8(9):15393-15398.
- [40] YAO X M, TANG J H, ZHU H, et al. High expression of LncRNA CASC15 is a risk factor for gastric cancer prognosis and promote the proliferation of gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(24):5661-5667.
- [41] LIU Z, SHAO Y, TAN L, et al. Clinical significance of the low expression of FER1L4 in gastric cancer patients [J]. Tumour Biol, 2014, 35(10):9613-9617.
- [42] WEI Y, LIU Z, FANG J. H19 functions as a competing endogenous RNA to regulate human epidermal growth factor receptor expression by sequestering let-7c in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):2600-2606.
- [43] WU D C, WANG S S W, LIU C J, et al. Reprogramming Antagonizes the Oncogenicity of HOXA13-Long Noncoding RNA HOTTIP Axis in Gastric Cancer Cells[J]. Stem Cells, 2017, 35(10):2115-2128.
- [44] ZHANG K, SHI H, XI H, et al. Genome-Wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer[J]. Theranostics, 2017, 7(1):213-227.
- [45] XU T P, WANG Y F, XIONG W L, et al. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6):e2837.
- [46] ZHANG Y, SONG X, WANG X, et al. Silencing of LncRNA HULC enhances chemotherapy induced apoptosis in human gastric cancer[J]. J Med Biochem, 2016, 35(2):137-143.
- [47] ZHANG R, GUO Y, MA Z, et al. Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(16):26079-26089.
- [48] YU Z Y, WANG Z, LEE K Y, et al. Effect of silencing colon cancer-associated transcript 2 on the proliferation, apoptosis and autophagy of gastric cancer BGC-823 cells [J]. Oncol Lett, 2018, 15(3):3127-3132.
- [49] ZHANG Z X, LIU Z Q, JIANG B, et al. BRAF activated non-coding RNA (BANCR) promoting gastric cancer cells proliferation via regulation of NF- κ B1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 465(2):225-231.

(收稿日期:2018-08-06 修回日期:2018-10-12)

视神经脊髓炎免疫学发病机制研究进展*

谢屿平, 卢婷霞 综述, 曹颖平[△] 审校

(福建医科大学附属协和医院检验科, 福建福州 350001)

摘要: 近年来, 由于在视神经脊髓炎(NMO)中发现了特异性抗体-抗水通道蛋白抗体, 学者开始重视对NMO的研究。随着研究的不断深入, 人们对NMO发病机制的了解也日益增多, 目前认为, NMO的发病是基因、免疫机制、环境等多种影响因素共同作用的结果, 其中免疫系统在NMO的发生、发展中具有重要作用。免疫系统是一个复杂的大网络, 各部分之间的相互协调是维持机体正常稳态的关键, 任何一个环节的破坏均可能会引起免疫平衡的打破。该文从抗体、补体、免疫细胞的角度就NMO的免疫学发病机制研究进展作一综述。

关键词: 视神经脊髓炎; 抗体; 水孔蛋白质类; 脱髓鞘疾病; 星形细胞; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.01.028

中图法分类号:R744.5+2

文章编号:1673-4130(2019)01-0107-05

文献标识码:A

Research progress on immunological pathogenesis of neuromyelitis optica*

XIE Yuping, LU Pingxia, CAO Yingping[△]

(Department of Clinical Laboratory, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: Recently, researchers have begun to pay attention to the study of neuromyelitis optica (NMO) due to the discovery of the specific antibody-anti-aquaporin antibodies. With the deepening of research, under-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171656); 福建省医学创新课题(2017-CX-20); 福建省科技创新联合资助项目(2017Y9051)。

[△] 通信作者, E-mail: caoyingping@aliyun.com。

本文引用格式: 谢屿平, 卢婷霞, 曹颖平. 视神经脊髓炎免疫学发病机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1):107-111.