

·综述·

lncRNA与糖酵解在消化道肿瘤中的作用

侯鑫睿, 王小平

(西藏民族大学医学院高原低氧环境与生命健康实验室, 陕西 咸阳 712082)

摘要:长链非编码RNA是一类长度大于200个碱基的非编码RNA,广泛参与多种肿瘤的起始、进展和糖酵解过程,可作为竞争性内源性RNA海绵吸收miRNA,通过抑制miRNA的表达进而调控肿瘤细胞的糖酵解,影响细胞的增殖、侵袭等活性。lncRNA还可以通过调控一系列糖酵解酶和信号通路中的信号分子达到对肿瘤糖酵解的调节作用进而影响细胞的恶性生物学活性,此外,消化道肿瘤是具有代表性的一类恶性肿瘤,我们通过探讨lncRNA与糖酵解在消化道肿瘤中的作用,以及lncRNA在肿瘤诊断、治疗及预后方面的效果,为肿瘤的防治研究与临床应用提供新理论依据。lncRNA有望成为肿瘤发生的新候选基因并作为其肿瘤生物标志物,为降低消化道肿瘤及其他肿瘤的发病率及死亡率提供新思路。

关键词:消化道肿瘤;长链非编码RNA;糖酵解;生物标志物;治疗

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)04-0587-09

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0407

Roles of Long Noncoding RNAs and Glycolysis in Digestive System Tumors

HOU Xin-rui, WANG Xiao-ping

(Key Laboratory of High Altitude Hypoxia Environment and Life Health, School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China)

Correspondence to: WANG Xiao-ping, E-mail: xpwang@xзму.edu.cn

Abstract: Long noncoding RNAs (lncRNAs), a class of noncoding RNAs greater than 200 bases in length, are widely involved in the initiation, progression and glycolytic processes of many tumors, and can act as competitive endogenous RNA sponges to absorb miRNAs. lncRNAs can also inhibit miRNA expression, thereby regulate the glycolysis of tumor cells, affects cell proliferation, invasion and other biological activities. This review explores the roles of lncRNAs and glycolysis in digestive system tumors (DST), a representative group of malignant tumors. Extending the lncRNA role in the diagnosis, treatment and prognosis of other tumors, we conclude that lncRNAs have the potential to be new candidate genes for tumorigenesis and serve as tumor biomarkers, which provides new insight into morbidity and mortality decrease of DST and other tumors.

Key words: digestive system tumor (DST); long noncoding RNAs (lncRNAs); glycolysis; biomarkers; therapy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(4): 587-595]

收稿日期:2023-03-07

基金项目:西藏自治区自然科学基金重点项目(XZ202101ZR0074G);西藏民族大学重大科技专项(20MDT02);2022年度国家级大学生创新创业训练计划支持项目(202210695033);陕西省自然科学基金(2020JM-590)

作者简介:侯鑫睿,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:362380328@qq.com;王小平,通信作者,医学博士,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:xpwang@xзму.edu.cn

恶性肿瘤因其初起隐匿,现有的检测手段还存在局限性,因此,寻求一种新型检测手段显得尤为紧迫。长链非编码RNAs(long noncoding RNAs, lncRNA)缺乏编码蛋白的能力,在癌症中常常异常表达,常作为竞争内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)海绵吸收特定 miRNAs,靶向这些 miRNAs 下游的分子。事实上, lncRNA 还可以通过与蛋白质或 RNAs 相互结合形成复合物的方式调控肿瘤细胞的活性,通过影响染色质的结构,使调节基因表达^[1]。此外 lncRNA 还参与细胞增殖、分化、凋亡和糖代谢等多个生物学过程,糖代谢途径主要分为糖酵解、磷酸戊糖途径和氧化磷酸化,而糖酵解在肿瘤细胞中的表现尤为活跃。20世纪50年代,德国科学家 Otto Warburg 发现,氧气充足时,肿瘤细胞不同于正常细胞一样进行氧化磷酸化,而是通过有氧糖酵解产生所需能量,即 Warburg 效应^[2]。lncRNA 可以通过作为 ceRNA、调控糖酵解酶或结合各种信号因子的方式达到调控肿瘤细胞糖酵解的目的,对肿瘤的发生发展进行调控,而消化道肿瘤(digestive system tumor, DST)是最具有代表性,其晚发现、难治疗、低预后、高死亡率特性成为临床上有待攻克的一大难题。本综述总结了 lncRNA 与糖酵解在 DST 中的作用,使我们今后对于 lncRNA 在肿瘤诊断、治疗及预后方面的效果有了更深层次的认识,其有望成为肿瘤发生的新候选基因,为肿瘤精准化治疗提供新思路。文末附表 1 列举出了部分 lncRNA 与糖酵解对消化道肿瘤的作用。

1 lncRNA 与糖酵解在胃癌中的作用

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第5大常见癌症,居我

国恶性肿瘤发病率及死亡率的第2位。早期GC症状不易发现,出现较明显的症状时已经到了中晚期,因此GC患者大多数愈后都很差,其5年的生存率往往不超过50%^[3](图1)。

1.1 lncRNA 与糖酵解关键酶调控 GC 糖酵解

Sun 等^[4]发现 lncRNA H19 通过调节 miR-519d-3p/LDHA 轴促进 GC 细胞的葡萄糖消耗、乳酸生成和增殖。在 GC 的预后和生存问题上,Pei 等^[5]发现小核仁 RNA 宿主基因(small nucleolar RNA host gene, SNHG)7 在 GC 顺铂耐药细胞中上调,敲除 SNHG7 能有效抑制 LDHA 的表达并致敏顺铂耐药细胞。miR-34a 与 SNHG7 呈负相关,可靶向调控 LDHA 和敲除的 lncRNA 共同下调 GC 细胞对顺铂耐药的表达抑制 GC 糖酵解,故 SNHG7 可以通过 miR-34a/LDHA 轴调节 GC 细胞对顺铂的敏感性。同样的, Hu 等^[6]发现 lncRNA HAGLR 通过海绵抑制 miR-338-3p/LDHA-糖酵解轴使 GC5-Fu 耐药细胞脱敏。Qian 等^[7]发现, DLX6-AS1 可通过靶向抑制 miR-4290, 上调下游靶点 PDK1 的表达进而促进 GC 细胞的生长和有氧糖酵解。Deng 等^[8]发现 LINC00242 能够调控 miR-1-3P/G6PD 轴, 促进 GC 有氧糖酵解。最新研究发现^[9], lncRNA VAL 在 GC 中显著升高, 提示预后不良。功能测定显示 VAL 促进 GC 的恶性进展。机制上, VAL 通过与 PKM2 直接结合, 增强 PKM2 的酶活性和 GC 细胞的有氧糖酵解, 消除 PKM2 与 Parkin 的相互作用, 抑制 PKM2 的聚糖化。

1.2 lncRNA 与信号分子调控 GC 糖酵解

Xu 等^[10]发现 lncRNA Hand2-AS1 通过 lncRNA HAND2-AS1/miR-184/低氧诱导因子 3 α (hypoxia-inducible factor 3 alpha, HIF3A) 信号通路可以同 HIF3A 共同下调

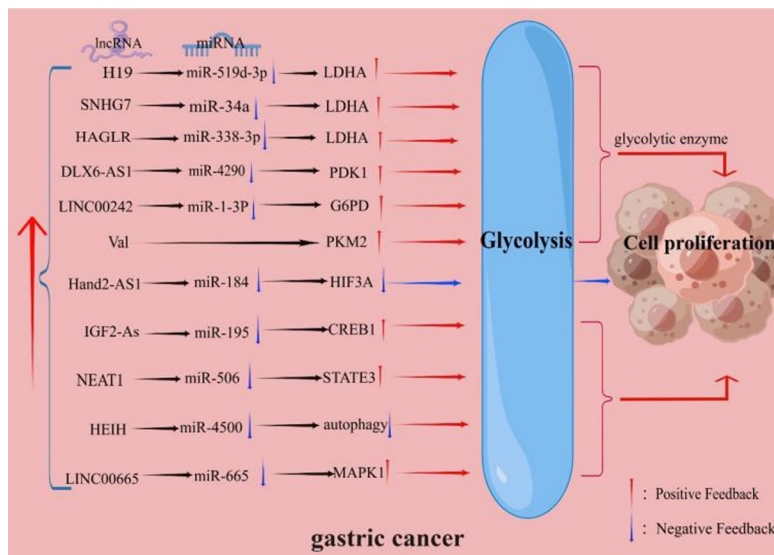


图1 lncRNA 和糖酵解对胃癌的作用

Fig. 1 Role of lncRNA and glycolysis in gastric cancer

miR-184 进而阻碍胃腺癌(gastric adenocarcinoma, AGS)组织和细胞的糖酵解过程,抑制缺氧诱导的AGS细胞恶性增殖迁移和侵袭的能力。Yan等^[11]还发现lncRNA胰岛素生长因子2反义(insulin growth factor 2 antisense, IGF2-As)海绵吸收 miR-195使cAMP反应元件结合蛋白1(cAMP responsive element binding protein 1, CREB1)的表达上调,促进GC细胞的糖酵解阻碍细胞凋亡。有研究还发现,miR-506可靶向抑制STAT3的表达,阻碍GC细胞的发生发展,lncRNA-核旁斑组装转录本1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)与miR-506呈负相关,内源性NEAT1海绵吸收 miR-506后可通过NEAT1/miR-506/STAT3轴加速GC细胞的进展和糖酵解作用^[12]。类似的,HEIH海绵吸收 miR-4500后,通过调控STAT3介导的自噬进而促进GC恶性进展和糖酵解^[13]。lncRNA CCAT2过表达导致患者预后不良,Deng等^[14]研究揭示了lncRNA CCAT2通过影响葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter type 1, GLUT1)和磷酸甘油酸变位酶(phosphoglycerate mutase, PGAM)1的表达,促进GC细胞的糖酵解能力和体外的增殖速度。在GC组织和细胞中,糖酵解也会随着lncRNA对相关蛋白激酶的调节发挥作用。Li等^[15]研究发现丹皮酚可通过LINC00665/miR-665/MAPK1轴抑制阿帕替尼耐药GC细胞的增殖、迁移、侵袭和糖酵解,促进细胞凋亡。

1.3 lncRNA对GC的诊断、治疗及预后方面的作用

内窥镜检查、手术和标准化疗是近年来临床上用于GC诊断、治疗常用的方法,也有效的提高了胃癌患者5年生存率,但晚期和转移的患者预后仍然较差,因此寻求新的靶点

和阐明GC的发病机制是很有意义的。lncRNA H19^[4]能够改变参与GC免疫反应的 $\gamma\delta$ T细胞、T细胞和TAMs的活性,介导GC细胞的免疫逃逸作用, $\gamma\delta$ T细胞是GC患者的一个独立预后因素,可以预测TNM II和III期疾病患者辅助化疗的生存益处,同时H19通过改变GC的糖酵解进而影响GC细胞的生物学活性,其可以作为GC患者预后不良的标志,并可能作为其新的靶点用于GC诊断、治疗和预后调控。另外,化疗虽然是目前治疗GC常用的手段,但是由于GC细胞对化疗药物的耐药性的发展,限制了它们在临床的应用。SNHG7^[5]、HAGLR^[6]、LINC00665^[15]等能够通过其分子机制对GC耐药细胞进行调控,影响GC细胞的糖酵解从而达到调控GC发展的目的。总之,lncRNA可作为GC诊断和预后的生物标志物,也可成为新的治疗靶点影响GC的发生发展。与此同时,考虑到lncRNA作为GC特异性生物标志物的敏感性不一,可开展一系列的研究,通过将GC中的lncRNA和转录因子、相关信号蛋白、miRNA等相结合成新的生物标志物来提高GC诊断率。

2 lncRNA与糖酵解在肝细胞癌中的作用

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[16]。目前,人们对lncRNA作用于HCC有氧糖酵解调控癌细胞的发展所做的相关研究总结如下(图2)。

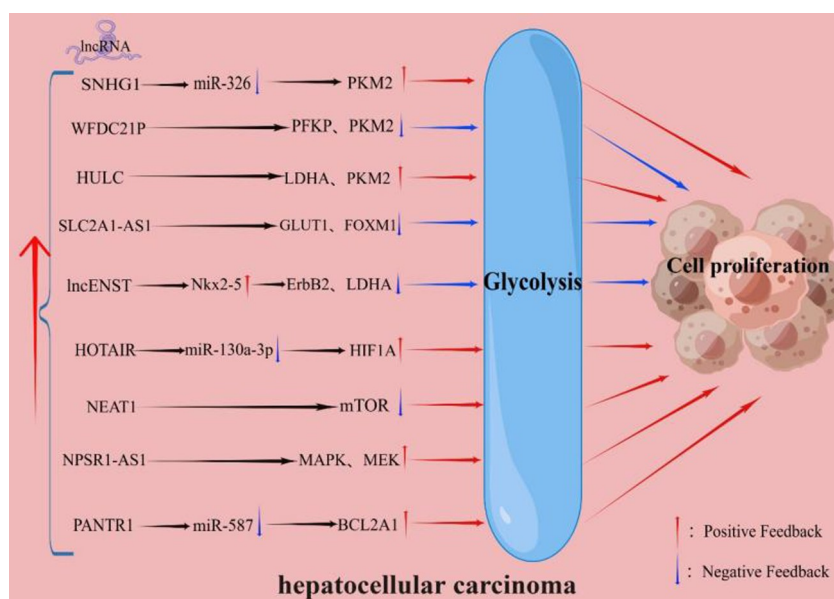


图2 lncRNA和糖酵解对肝细胞癌的作用

Fig. 2 Role of lncRNA and glycolysis in hepatocellular carcinoma

2.1 lncRNA与糖酵解关键酶调控HCC糖酵解

研究发现,PKM2发挥关键的作用,E2F1激活的SNHG1调节 miR-326/PKM2 轴促进 PKM2 的表达,促进糖酵解和 HCC 细胞增殖^[17]。孤儿核受体 Nur77 转录激活 lncRNA WAP 四二硫核心结构域 21 假基因(WAP four-disulfide core domain 21 pseudogene, WFDC21P) 通过调控 Nur77-WFDC21P-PFKP/PKM2 轴抑制糖酵解^[18]。lncRNA HULC 作为一个适配器分子,增强 LDHA 和 PKM2 与成纤维细胞生长因子受体 1 型(FGFR1)的结合,导致这两种酶的磷酸化,从而促进糖酵解^[19]。STAT3 除了被 miR-506 靶向抑制外,lncRNA SLC2A1-AS1 也能通过与 STAT3 竞争结合,对 GLUT1 发挥调节作用,其还可以通过 STAT3 抑制 FOXM1 的反式活化,导致 FOXM1/GLUT1 轴失活,在 HCC 细胞中表达下调抑制有氧糖酵解^[20]。

2.2 lncRNA与信号分子调控HCC糖酵解

大量研究发现,人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, ErbB)2 通过激活热休克因子 1, 进而上调 LDHA 来发挥 Warburg 效应,其启动子可与转录因子 NKX2-5 结合,导致负调控作用。lncRNA ENST00000570843.1 (lncENST) 通过 NKX2-5/ErbB2 轴直接结合并激活转录因子 NKX2-5,其活性损害 ErbB2 基因的转录,下调 ErbB2 蛋白的表达,从而抑制射频消融(radiofrequency ablation, RFA)后残留 HCC 细胞的 Warburg 效应^[21]。HOTAIR 基因敲除后可通过调节缺氧诱导的 HCC 细胞 miR-130a-3p/HIF1A 轴来抑制糖酵解^[22]。mTOR 在 HCC 中可调节 lncRNA 转录组,NEAT1 是 mTOR 的主要转录靶点,致癌激活时,mTORC1 抑制 NEAT1_2 的表达同时刺激 mRNA 剪接和关键糖酵解酶的表达进而促进 HCC 糖酵解和细胞增殖^[23]。研究还发现,低氧诱导型 lncRNA 神经肽 S 受体 1 反义 RNA 1 (neuropeptide S receptor 1 antisense RNA 1, NPSR1-AS1) 通过调节 MAPK/ERK 通路可以促进 HCC 细胞的增殖和糖酵解^[24]。另外,lncRNA PANTR1 通过海绵 miR-587 调节 BCL2A1 的表达也可促进 HCC 的进展^[25]。

2.3 lncRNA对HCC的诊断、治疗及预后方面的作用

尽管在诊断和治疗方面取得了进展,但由于肝癌的高复发率和远处转移率,其总体预后仍然非常低,寻找有效的治疗靶点和复发预测因子是当务之急^[20]。lncRNA 大多是通过调控基因表达发挥作用的,被认为是适合 HCC 的生物标志物和治疗靶点。但通过研究发现,lncRNA WFDC21P^[1] 通过与 PFKP 和 PKM2 同时相互作用来抑制 HCC 细胞的糖酵解,HULC^[19] 通过 LDHA 和 PKM2 相互作用促进有氧糖酵解,说明 lncRNA 能通过直接调控使多个糖酵解关键酶相互作用,影响 HCC 细胞的发生发展,进一步解释了 lncRNA 调

控 HCC 糖代谢的复杂性和灵活性。针对这一结论,我们推测 lncRNA 之间可能也存在着某种联系驱使其协同调控糖酵解关键酶,相比以往单个 lncRNA 调控糖酵解酶而言,其可能通过酶活性增强或延长酶的作用时间等改善 HCC 的治疗和预后,这一理论需要更多证据支持,需要对非常规的 lncRNA-蛋白质相互作用进行更深入的研究。另外,RFA^[21] 是一种治疗 HCC 的微创技术,虽然能够有效的切除中心区域的肿瘤,但是过渡区域的 HCC 细胞并没有被彻底根除反而其 HCC 细胞活性常会通过 Warburg 效应增强,lncENST 则可以下调致癌基因 ErbB2,抑制过渡区域的 HCC 细胞的糖酵解,阻碍 HCC 的发展,同时其靶点也可作为 HCC 分子和基因治疗的潜在候选靶点。全面了解 lncRNA 的特性和潜在价值,将使我们能够充分利用它们的特性,并在下一代抗癌策略的开发中利用它们的力量。

3 lncRNA与糖酵解在结直肠癌中的作用

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的消化道癌症之一,在恶性肿瘤中的发病率和死亡率分别为第 3 位和第 2 位^[26]。在中国,CRC 是五大确诊癌症和癌症相关死亡原因之一。广泛的结肠镜检查降低了 CRC 的发病率。由于治疗方法的改进,包括结肠切除术、化疗和免疫治疗,结肠癌患者的总体 5 年相对生存率约为 64%。大量研究^[27-43] 表明,lncRNA 和糖酵解对结肠癌的表达产生了重要的影响(图 3)。

3.1 lncRNA与糖酵解关键酶调控CRC糖酵解

HK1、HK2、PKM1 和 PKM2 等关键酶的表达对 CRC 细胞糖酵解至关重要。高表达的 MIR17HG 预示着生存不良,MIR17HG 作为 ceRNA 与 miR-138-5p 结合调节己糖激酶 1 (HK1) 的表达,导致 CRC 肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRLM) 细胞糖酵解、细胞浸润,又通过糖酵解积累的乳酸激活 p38/ELK-1 轴,形成正反馈回路促进 CRC 细胞 MIR17HG 的转录表达,持续增强 CRC 进展^[27]。研究表明, HK2 在 CRC 组织中表达上调,KCNQ10T1 与 HK2 呈正相关,KCNQ10T1 和 HK2 结合促进 CRC 有氧糖酵解和细胞增殖^[28]。同样的,SLCC1 与 HK2 也呈正相关。SNP rs6695584 风险等位基因通过靶向转录因子 BATF 来促进 SLCC1 表达,上调的 SLCC1 与 AHR 相互作用,转录激活 HK2 的表达推进 CRC 的进展^[29]。另外,miR-125b-5p 与 lncRNA 分化拮抗非编码 RNA(DANCR)呈负相关,且靶向调控 HK2 抑制 CRC 的进展,内源性 DANCR 通过 miR-125b-5p/HK2 轴竞争性抑制 HK2 的 3'UTR 被 miR-125b-5p 靶向调控,脱敏顺铂耐药细胞提高糖酵解速率^[30]。研究发现 lncRNA 还可通过增大

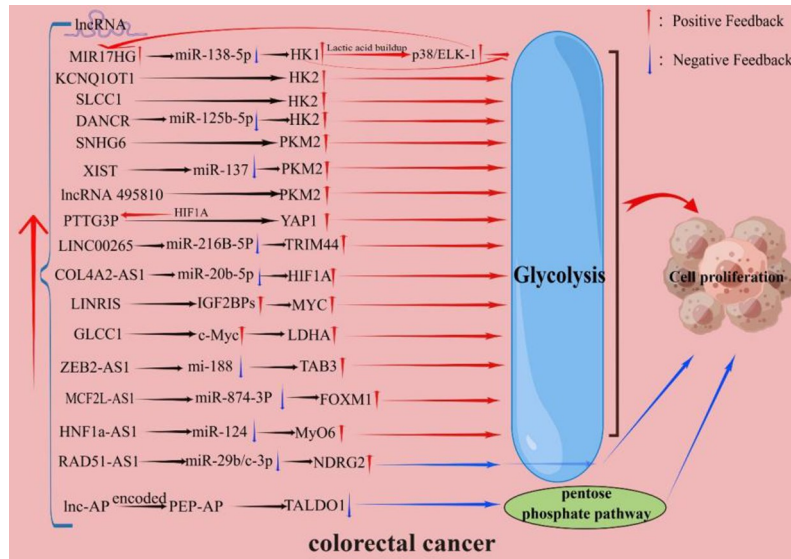


图3 lncRNA和糖代谢对结直肠癌的作用

Fig. 3 Role of lncRNA and glucose metabolism in colorectal cancer

PKM2/PKM1的比率促进CRC的进展。如SNHG6在CRC组织中表达上调,PKM的mRNA被SNHG6诱导的hnRNPA1特异性剪接,导致PKM2/PKM1的比值增大,CRC细胞有氧糖酵解增强^[31]。同样的,miR-137可通过阻断PKM从PKM1向PKM2的转化减弱CRC细胞糖酵解增敏5-FU/顺铂耐药细胞,而lncRNA XIST海绵吸收miR-137后,通过XIST/miR-137/PKM轴阻止PKM2向PKM1的转化从而提高PKM2/PKM1比值增强糖酵解和CRC的化疗耐受性^[32]。中药可调控lncRNA和糖酵解关键酶发挥抗肿瘤的作用。阿魏酸(FA)和对香豆酸(P-CA)是谷子麸皮的主要抗癌成分,二者具有显著的协同作用,PKM2的表达与lncRNA 495810呈正相关,FA和P-CA通过lncRNA 495810/PKM2轴抑制lncRNA 495810和PKM2阻断CRC细胞的有氧糖酵解,为CRC的营养干预和治疗提供了一种候选途径^[33]。

3.2 lncRNA与信号分子调控CRC糖酵解

研究表明,lncRNA垂体肿瘤转化3,假基因(PTTG3P)通过调节HIF1A/PTTG3P/YAP1轴促进其巨噬细胞增殖、糖酵解,诱导巨噬细胞M2极化^[34]。LINC00265海绵抑制miR-216B-5P后通过调控miR-216B-5P/TRIM44轴促进TRIM44表达,进而提高CRC糖酵解速率^[35]。同样的,COL4A2-AS1通过miR-20b-5p/HIF1A亚单位轴也可促进CRC细胞增殖和糖酵解^[36]。Myc癌基因所介导的信号通路与CRC细胞密不可分,比如lncRNA LINRIS作为胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(IGF2BPs)的稳定剂阻断IGF2BP2降解,其可通过LINRIS/IGF2BP2/MYC轴维持MYC介导的糖酵解促进CRC细胞在体内外的增殖^[37]。lncRNA GLCC1与HSP90结合后通过GLCC1/c-Myc/LDHA轴稳定c-Myc蛋白进而提高LDHA的转录水平激活CRC细胞有氧

糖酵解^[38]。RAD51-AS1通过抑制miR-29b/c-3p/N-myc下游调节基因2(NDRG2)轴来抑制CRC细胞的生物学活性^[39]。研究还发现MCF2L-AS1海绵miR-874-3P后通过miR-874-3P/FOXM1轴增强FOXM1的表达进而促进CRC细胞的增殖、侵袭和糖酵解^[40]。另外,HNF1a-AS1、ZEB2-AS1可分别通过miR-124/MyO6轴、mi-188/TAB3轴促进CRC细胞的迁移、侵袭和糖酵解^[41-42]。CRC耐药药沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)是临床上的一大难题,有研究证明lncRNA可编码蛋白质间接对CRC耐药产生作用。lnc-AP编码短肽PEP-AP可通过PEP-AP/TALDO1途径抑制TALDO1蛋白表达减弱磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP),致敏L-OHP耐药CRC,因此PEP-AP可能被开发成增敏剂个性化治疗L-OHP耐药CRC^[43]。

3.3 lncRNA对CRC的诊断、治疗及预后方面的作用

肝转移是CRC患者预后不良的主要原因之一,转移性CRC多采用化疗为主的治疗策略,研究发现MIR17HG^[27]可作为CRC肝转移患者HCC细胞有氧糖酵解和预后不良的生物标志物,但其耐药性的出现限制了其抑制CRC转移的效果。研究发现,lncRNA对于一些CRC耐药细胞具有脱敏作用,调控CRC糖酵解水平降低,也可作为分子生物标志物应用到对CRC耐药细胞的诊断中,lncRNA XIST^[32]能够通过调控CRC能量代谢糖酵解影响CRC化疗的耐受性,通过lncRNA XIST使转移性CRC化疗效果得到提升。另外,lncRNA通过海绵吸收miRNA后,促进糖酵解关键酶表达或调控相关致癌或抑癌基因,加强CRC糖酵解,进而使CRC肿瘤生物学活性增强,这一作用机制的发现能够为CRC患者提供有效的预后指标。lncRNA、糖酵解和转移微环境之

间存在着一种新的相互作用机制,这种相互联系有助于制定预测CRC转移风险的策略,设计未来的治疗方案。

4 lncRNA与糖酵解在其他消化道肿瘤中的作用

食管癌(esophageal cancer, EC)是世界范围内常见的侵袭性恶性肿瘤,临床疗效不佳。另外,胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种高度致命的恶性肿瘤,诊断晚,预后差,总的5年生存率小于8%^[44]。据预测,到2030年,PC将成为癌症相关死亡的第二大原因,并且对大多数治疗策略都是难治的。在胰腺癌中被确定的功能靶点及其潜在机制也相当有限。lncRNA及其调控DST糖酵解的潜在的分子机制仍需进行深入研究。

4.1 lncRNA与糖酵解关键酶调控其他DST糖酵解

PTPRG-AS1通过PTPRG-AS1/miR-599/丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)轴海绵miR-599上调PDK1的表达促进食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的增殖、迁移和糖酵解^[45]。lncRNA肌动蛋白 γ 1假基因(actin gamma 1 pseudogene, AGPG)是糖酵解和肿瘤发生的新刺激因子,AGPG可调控6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 3, PFKFB3),同时与P53呈负相关被P53转录因子负调控,这两种结合方式共同推动糖酵解和细胞周期进展,这种同糖酵解酶或转录因子结合共同调控肿瘤细胞的作用机制可能成为未来ESCC的一种个性化治疗方法^[46]。lncRNA MIR210HG在PC中上调,是PC侵袭性和糖酵解的关键致癌调节因子。MIR210HG竞争性结合miR-125b-5p通过MIR210HG/miR-125b-5p/HK2/PKM2轴靶向诱导HK2/PKM2的表达进而加强PC细胞的侵袭性和糖酵解^[47]。

4.2 lncRNA与信号分子调控其他DST糖酵解

TMEM161B-AS1过表达能改善ESCC患者预后, TMEM161B-AS1吸收miR-23a-3p后能通过靶向miR-23a-3p/HIF1AN轴增强HIF1AN的表达抑制糖酵解关键酶己糖激酶2(HK2)、磷酸果糖激酶(PFK)亚型PFKM、乳酸脱氢酶A(LDHA)和转录因子HIF1A的表达进而阻碍ESCC的增殖、侵袭和糖酵解, TMEM161B-AS1/miR-23a-3p/HIF1AN信号轴可能是治疗ESCC患者的一个有希望的靶点^[48]。最近的研究表明, HIPK2通过调节ERK/c-Myc轴减弱PC中的糖酵解,而LINC00261通过海绵miR-222-3P能激活HIPK2/ERK通路,并阻断IGF2BP1抑制c-Myc介导的糖酵解过程共同抑制PC细胞的增殖^[49]。当前, lncRNA靶向调控PC耐

药性依然是重要的临床挑战,有研究发现, lncRNA HIF1A-AS1通过HIF1A-AS1/HIF1A轴诱导YB1磷酸化翻译激活HIF1A,脱敏吉西他滨(Gemcitabine, GEM)耐药PC细胞进而促进有氧糖酵解,为GEM的治疗提供一个有效的靶点^[50]。

4.3 lncRNA对其他DST的诊断、治疗及预后方面的作用

ESCC转移能力强,是一类新型癌症。lncRNA作为ceRNA通过吸收miRNA调控ESCC细胞有氧糖酵解是现在研究ESCC主要的治疗途径。PTPRG-AS1^[45]被认为是ESCC的一种致癌基因,表明PTPRG-AS1有望成为ESCC治疗的潜在生物标志物和治疗靶点。另外,胰腺癌低生存率主要归因于首次诊断时早期局部浸润和远处转移。更重要的是,使用化疗药物治疗胰腺癌产生的耐药抵抗导致的治疗反应差、患者总体预后不良仍然是一个重要的临床挑战。因此急需寻找一种新型的致敏胰腺癌耐药细胞的方法,研究发现HIF1A-AS1^[50]通过调节HIF1 α 的表达,以糖酵解依赖的方式促进胰腺癌细胞GEM耐药,证明HIF1A-AS1是一种潜在的有价值的治疗靶点,可提高GEM-R胰腺癌的治疗反应。有关于EC和PC的lncRNA目前有待研究发现更多新的调控方式影响肿瘤的生物活性, lncRNA涉及的DST的诊断、治疗及预后方面发挥的作用可能使未来治疗肿瘤的方式更加全面化且多样化。

5 总结与展望

lncRNA在DST能量代谢中通过参与转运体,关键酶, miRNAs、信号通路及其他调控,直接或间接的影响DST糖酵解,继而影响DST的恶性生物学行为。糖酵解与肿瘤的发生发展密不可分,阻断糖酵解途径,能有效地抑制DST细胞增殖,甚至杀死DST细胞,因此,糖酵解相关酶很有可能是一个新的潜在治疗靶点。同时, lncRNA对DST能量代谢调控的分子机制促使我们对肿瘤进展有了更进一步的认识。以上调控机制不仅可以适用于DST,我们认为或许这种认知还可以广泛的运用到其他的肿瘤中去,对今后攻克临床癌症耐药细胞的治疗或者寻找非手术治疗癌症方法具有积极的影响。通过已发现的转录因子及其衍生的lncRNA可以靶向协同调控DST的进展,但lncRNA介导不同的转录因子之间直接或间接、合作或拮抗调控DST糖酵解的机制仍需进一步挖掘。我们猜想lncRNA之间是否可以建立某种联系共同调控DST的表达;其次lncRNA与药物相互作用靶向精准调控DST耐药的机制也有待研究;低氧和常氧环境下所造成的复杂微环境影响不同的转录因子对

DST表达的调控机制等一系列问题都需要进一步探究。另外,lncRNA对肿瘤治疗所建立的基因分子调控机制仍然存在一定限制,由于研究只是在生物学实验中经过严格控制的肿瘤微环境、稳定的实验目标对象等一系列实验定量操作实现调控肿瘤活性的目的,对于一些比较宽松的环境条件则有可能受到干扰导致lncRNA对肿瘤的调控效果减弱甚至消失,而事实上临床上不确定的因素是非常之多的,例如患者对肿瘤的应激产生的内分泌失调能够导致一系列的体内外反应,我们猜测这类反应或者因器官损伤带来的负面效应等一系列不确定的因素有可能影响lncRNA的最终调控效果,所以lncRNA更适合作为调控药物的靶标,影响

细胞对药物的敏感性,而不是直接作用到人体通过扰乱体内基因或蛋白质来影响肿瘤的生物活性。随着近些年对lncRNA与糖酵解作用于肿瘤研究的深入,运用lncRNAs作为“海绵”与miRNA竞争性结合,降低miRNA抑制目的基因这一“ceRNA”作用机制促使人们对lncRNA的作用有了更新的认识,它对肿瘤能量代谢调控的分子机制将得以阐明并且为今后肿瘤的诊断及靶向治疗提供新的思路。



附表
Appendix table

参考文献

- [1] Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22-36.
- [2] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [3] 崔昊,曹博,邓欢,等.早期胃癌淋巴结转移的列线图预测模型[J].*中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(1): 40-47.
Cui H, Cao B, Deng H, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, 25(1): 40-47.
- [4] Sun L, Li J, Yan W, et al. H19 promotes aerobic glycolysis, proliferation, and immune escape of gastric cancer cells through the microRNA-519d-3p/lactate dehydrogenase a axis[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(6): 2245-2259.
- [5] Pei LJ, Sun PJ, Ma K, et al. LncRNA-SNHG7 interferes with miR-34a to de-sensitize gastric cancer cells to cisplatin[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(1): 127-137.
- [6] Hu J, Huang L, Ding Q, et al. Long noncoding RNA HAGLR sponges miR-338-3p to promote 5-Fu resistance in gastric cancer through targeting the LDHA-glycolysis pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(2): 173-184.
- [7] Qian Y, Song W, Wu X, et al. DLX6 antisense RNA 1 modulates glucose metabolism and cell growth in gastric cancer by targeting microRNA-4290[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 460-473.
- [8] Deng P, Li K, Gu F, et al. LINC00242/miR-1-3p/G6PD axis regulates warburg effect and affects gastric cancer proliferation and apoptosis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 9.
- [9] Dai T, Zhang X, Zhou X, et al. Long non-coding RNA VAL facilitates PKM2 enzymatic activity to promote glycolysis and malignancy of gastric cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(10): e1088.
- [10] Xu Z, Lv H, Wang Y, et al. HAND2-AS1 inhibits gastric adenocarcinoma cells proliferation and aerobic glycolysis via miRNAs sponge[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3053-3068.
- [11] Yan B, Ren Z, Sun J, et al. IGF2-AS knockdown inhibits glycolysis and accelerates apoptosis of gastric cancer cells through targeting miR-195/CREB1 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110600.
- [12] Tan H Y, Wang C, Liu G, et al. Long noncoding RNA NEAT1-modulated miR-506 regulates gastric cancer development through targeting STAT3[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4827-4836.
- [13] Zhang H, Shen X, Xiong S, et al. HEIH promotes malignant progression of gastric cancer by regulating STAT3-mediated autophagy and glycolysis[J]. *Dis Markers*, 2022: 2634526.
- [14] 邓欢,曹博,崔昊,等.敲低长链非编码RNA CCAT2抑制胃癌细胞的糖代谢重编程和增殖能力[J].*解放军医学院学报*, 2021, 42(11): 1157-1162.
Deng H, Cao B, Cui H, et al. Effect of lncRNA CCAT2 knockdown on glucose metabolic reprogramming and proliferation of gastric cancer cells[J]. *Acad J Chin Pla Med Sch*, 2021, 42(11): 1157-1162.
- [15] Li M, Cai O, Yu Y, et al. Paeonol inhibits the malignancy of apatinib-resistant gastric cancer cells via LINC00665/miR-665/MAPK1 axis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153903.
- [16] 严成,陈新国,金海龙,等.基于术前血清学指标AFP和GGT的标准在预测肝细胞癌患者肝移植术后长期生存中的作用研究[J].*器官移植*, 2023, 14(2): 248-256.
Yan C, Chen XG, Jin HL, et al. Role of the criteria based on preoperative serological indexes of AFP and GGT in predicting long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma

- ma after liver transplantation [J]. *Organ Transp*, 2023, 14(2): 248–256.
- [17] Wang Y, Yang F, Peng Q, et al. Long non-coding RNA SNHG1 activates glycolysis to promote hepatocellular cancer progression through the miR-326/PKM2 axis [J]. *J Gene Med*, 2022, 24(8): e3440.
- [18] Guan YF, Huang QL, Ai YL, et al. Nur77-activated lncRNA WFDC21P attenuates hepatocarcinogenesis via modulating glycolysis [J]. *Oncogene*, 2020, 39(11): 2408–2423.
- [19] Wang C, Li Y, Yan S, et al. Interactome analysis reveals that lncRNA HULC promotes aerobic glycolysis through LDHA and PKM2 [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3162.
- [20] Shang R, Wang M, Dai B, et al. Long noncoding RNA SLC2A1-AS1 regulates aerobic glycolysis and progression in hepatocellular carcinoma via inhibiting the STAT3/FOXM1/GLUT1 pathway [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(6): 1381–1396.
- [21] Chen G, Jiang J, Wang X, et al. lncENST suppress the warburg effect regulating the tumor progress by the Nkx2-5/ErbB2 axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021: 6959557.
- [22] Hu M, Fu Q, Jing C, et al. LncRNA HOTAIR knockdown inhibits glycolysis by regulating miR-130a-3p/HIF1A in hepatocellular carcinoma under hypoxia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109703.
- [23] Zhang H, Su X, Burley SK, et al. mTOR regulates aerobic glycolysis through NEAT1 and nuclear paraspeckle-mediated mechanism in hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3518–3533.
- [24] He H, Chen T, Mo H, et al. Hypoxia-inducible long noncoding RNA NPSR1-AS1 promotes the proliferation and glycolysis of hepatocellular carcinoma cells by regulating the MAPK/ERK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 886–892.
- [25] Ma X, Mao Z, Zhu J, et al. lncRNA PANTR1 upregulates BCL2A1 expression to promote tumorigenesis and warburg effect of hepatocellular carcinoma through restraining miR-587 [J]. *J Immunol Res*, 2021: 1736819.
- [26] 姚智航, 张凯, 骆银根, 等. 热消融与手术切除治疗异时性结肠癌肝转移的临床疗效比较 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(3): 481–487.
- Yao ZH Zhang K, Luo YY, et al. Comparison of clinical efficacy of thermal ablation vs. surgical resection of metachronous colorectal liver metastasis [J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(3): 481–487.
- [27] Zhao S, Guan B, Mi Y, et al. LncRNA MIR17HG promotes colorectal cancer liver metastasis by mediating a glycolysis-associated positive feedback circuit [J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4709–4724.
- [28] Chen C, Wei M, Wang C, et al. Long noncoding RNA KCNQ10T1 promotes colorectal carcinogenesis by enhancing aerobic glycolysis via hexokinase-2 [J]. *Aging*, 2020, 12(12): 11685–11697.
- [29] Yan T, Shen C, Jiang P, et al. Risk SNP-induced lncRNA-SLCC1 drives colorectal cancer through activating glycolysis signaling [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 70.
- [30] Shi H, Li K, Feng J, et al. LncRNA-DANCR interferes with miR-125b-5p/HK2 axis to desensitize colon cancer cells to cisplatin via activating anaerobic glycolysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1034.
- [31] Lan Z, Yao X, Sun K, et al. The interaction between lncRNA SNHG6 and hnRNP1 contributes to the growth of colorectal cancer by enhancing aerobic glycolysis through the regulation of alternative splicing of PKM [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 363.
- [32] Zheng H, Zhang M, Ke X, et al. LncRNA XIST/miR-137 axis strengthens chemo-resistance and glycolysis of colorectal cancer cells by hindering transformation from PKM2 to PKM1 [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(4): 395–406.
- [33] Cui K, Wu H, Fan J, et al. The mixture of ferulic acid and P-coumaric acid suppresses colorectal cancer through lncRNA 495810/PKM2 mediated aerobic glycolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12106.
- [34] Wang Y, Yu G, Liu Y, et al. Hypoxia-induced PTTG3P contributes to colorectal cancer glycolysis and M2 phenotype of macrophage [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): BSR20210764.
- [35] Sun S, Li W, Ma X, et al. Long noncoding RNA LINC00265 promotes glycolysis and lactate production of colorectal cancer through regulating of miR-216b-5p/TRIM44 axis [J]. *Digestion*, 2020, 101(4): 391–400.
- [36] Yu Z, Wang Y, Deng J, et al. Long non-coding RNA COL4A2-AS1 facilitates cell proliferation and glycolysis of colorectal cancer cells via miR-20b-5p/hypoxia inducible factor 1 alpha subunit axis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6251–6263.
- [37] Wang Y, Lu JH, Wu QN, et al. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 174.
- [38] Tang J, Yan T, Bao Y, et al. LncRNA GLCC1 promotes colorectal carcinogenesis and glucose metabolism by stabilizing c-myc [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3499.

- [39] Li C, Wang P, Du J, et al. LncRNA RAD51-AS1/miR-29b/c-3p/NDRG2 crosstalk repressed proliferation, invasion and glycolysis of colorectal cancer [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 286-298.
- [40] Zhang Z, Yang W, Li N, et al. LncRNA MCF2L-AS1 aggravates proliferation, invasion and glycolysis of colorectal cancer cells via the crosstalk with miR-874-3p/FOXM1 signaling axis[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 263-271.
- [41] Guo X, Zhang Y, Liu L, et al. HNF1A-AS1 regulates cell migration, invasion and glycolysis via modulating miR-124/MYO6 in colorectal cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1507-1518.
- [42] Li YL, Zhang XX, Yao JN, et al. ZEB2-AS1 regulates the expression of TAB3 and promotes the development of colon cancer by adsorbing microRNA-188 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4180-4189.
- [43] Wang X, Zhang H, Yin S, et al. LncRNA-encoded pep-AP attenuates the pentose phosphate pathway and sensitizes colorectal cancer cells to Oxaliplatin [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(1): e53140.
- [44] 马林, 邓大炜, 兰川, 等. 炭疽毒素受体2表达受miR-145-5p调控在胰腺癌的作用机制研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(3): 261-268.
Ma L, Deng DW, Lan C, et al. Mechanism of anthrax toxin receptor 2 expression regulated by miR-145-5p in pancreatic cancer [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2023, 48(3): 261-268.
- [45] Wu K, Wang Z, Huang Y, et al. LncRNA PTPRG-AS1 facilitates glycolysis and stemness properties of esophageal squamous cell carcinoma cells through miR-599/PDK1 axis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 507-517.
- [46] Vargas RE, Wang W. Significance of long non-coding RNA AGPG for the metabolism of esophageal cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(7): 313-315.
- [47] Yu T, Li G, Wang C, et al. MIR210HG regulates glycolysis, cell proliferation, and metastasis of pancreatic cancer cells through miR-125b-5p/HK2/PKM2 axis [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(12): 2513-2530.
- [48] Shi Z, Li G, Li Z, et al. TMEM161B-AS1 suppresses proliferation, invasion and glycolysis by targeting miR-23a-3p/HIF1AN signal axis in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14): 6535-6549.
- [49] Zhai S, Xu Z, Xie J, et al. Epigenetic silencing of lncRNA LINC00261 promotes c-myc-mediated aerobic glycolysis by regulating miR-222-3p/HIPK2/ERK axis and sequestering IGF2BP1 [J]. *Oncogene*, 2021, 40(2): 277-291.
- [50] Xu F, Huang M, Chen Q, et al. LncRNA HIF1A-AS1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer by enhancing glycolysis through modulating the AKT/YB1/HIF1 α pathway [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(22): 5678-5691.

(编辑 余菁)