

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.010

lncARSR与恶性肿瘤相关性的研究进展

Research progress on the correlation between lncARSR and malignant tumors

迟源 综述; 刘兆玉 审阅(中国医科大学附属盛京医院 放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 长链非编码RNA(lncRNA)ARSR(lncARSR)作为lncRNA家族中的成员之一,近年来受到医学界的广泛关注。随着lncARSR相关基础及临床研究的逐渐深入,发现其不仅在多种生物学过程包括脂代谢中起重要的调控作用,同时在恶性肿瘤的发生、发展及治疗过程的耐药性中均发挥类似癌基因的功能。研究发现,lncARSR在多种类型肿瘤患者的血清、组织及细胞中呈高表达,而且通过调控靶基因进而促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移,抑制肿瘤细胞凋亡,增强肿瘤耐药性,与肿瘤的分期及预后密切相关,为肿瘤的早期诊断及生物治疗提供了新的思路。综述中论述了lncARSR在结直肠癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、肝细胞癌和骨肉瘤等恶性肿瘤中的作用及其机制的相关性研究进展。

[关键词] 长链非编码RNA; 恶性肿瘤; lncARSR; 相关性

[中图分类号] Q522; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)09-0926-07

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)为长度超过200个核苷酸的RNA分子,广泛存在于各个组织器官,其保守性差,虽不能编码蛋白被翻译成蛋白质,但通过各种机制调节基因表达,并与表观基因的调控相关^[1-2],其具体机制有待于进一步研究。同mRNA一样,lncRNA可以被转运到各种类型的亚细胞处行使其功能^[3],在核结构或基因表达的调控中发挥重要作用^[4]。lncRNA ARSR(activated in RCC with sunitinib resistance, lncARSR)作为lncRNA家族的成员之一,位于9q21号染色体上,包含4个外显子,长度为591个核苷酸^[5]。既往研究结果^[6]表明,lncARSR与多种肿瘤,包括结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、卵巢癌、非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)、膀胱癌、肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)以及骨肉瘤等,参与调控肿瘤的生长、转移、侵袭、干细胞性及耐药性。lncARSR可与miR-34、miR-129-5p、miR-200、miR-449^[7]、miR-34a-5p^[8]等结合,主要调控靶蛋白包括STAT3、Akt、SOX4、YAP等的表达。lncARSR与恶性肿瘤的发生、发展密切相关,其在多种类型肿瘤组织中呈高表达,起“癌基因”的作用,促进肿瘤生长、侵袭和转移,并增强多种肿瘤细胞对靶向药物及化疗药物的耐药性。本文就目前已报道的lncARSR对恶性肿瘤生物学行为的影响及其在治疗中发挥的作用做一综述,旨在为恶性肿瘤的诊断、治疗和预后评估等提供参考依据。

1 lncARSR与CRC

CRC是胃肠道中常见的恶性肿瘤,目前是全球

范围的第二大致死肿瘤原因,约占9.4%^[9],亦是美国第二大最常见的癌症相关死亡原因^[10]。在中国,预计每年新发超过38万CRC病例^[11]。虽然,近些年来CRC总发病率呈现出下降趋势,但发病年龄趋于年轻化,青壮年发病率逐年上升,严重威胁人类健康^[12]。随着外科技术和手术器械的发展,CRC的切除率有了较大改善,总生存期(overall survival, OS)有了明显提高,但局部复发和远处转移仍然影响整体疗效^[13-15]。

研究^[8]表明,lncARSR在CRC组织中高表达,尤其是在晚期(III~IV)患者CRC组织中低基因重组蛋白高表达,lncARSR高表达与OS率呈负相关;lncARSR高表达促进肿瘤细胞的侵袭、转移及糖酵解代谢的重组,其通过与miR-34a-5p结合,并进一步介导己糖激酶1(hexokinase 1, HK1)相关体内外有氧糖酵解为其调控机制之一。该研究通过动物实验进一步证实,通过向裸鼠脾内注射lncARSR扩增及沉默细胞后对比肝转移病灶,结果表明lncARSR扩增可促进肿瘤细胞的转移。

lncARSR在CRC组织及细胞中表达上调,并且其表达水平越高患者预后越差。体外实验结果^[16]表明,高表达lncARSR可以诱导大肠癌细胞的奥沙利

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.8187071004)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 8187071004)

[作者简介] 迟源(1986—),女,博士生,主要从事肿瘤及血管疾病介入治疗的基础研究,E-mail: chiyuan1017@163.com

[通信作者] 刘兆玉(LIU Zhaoyu, corresponding author),硕士,教授、主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤及血管疾病介入治疗的基础研究,E-mail: liuzy@sj-hospital.org

铂抵抗,促进肿瘤细胞增殖。较高水平的 lncARSR 与较大的肿瘤、晚期 TNM 分期和较差的预后有关。此外,核仁组成区在大肠癌细胞对奥沙利铂耐药的分子机制中发挥了重要作用。这一证据表明,靶向 lncARSR 疗法可能是 CRC 治疗的一种潜在治疗选择。然而,lncARSR 是否与其他化疗药物的耐药性有关仍需进一步研究。

2 lncARSR 与卵巢癌

在过去的三四十年中,虽然欧洲、北美和其他地区的卵巢癌发病率呈下降局势(每年约 1%~2%),在此期间,病死率也每年下降约 1%~2%^[17]。2020 年,卵巢癌仍占据女性生殖系统肿瘤病死人数的首位,是女性肿瘤相关死亡的第五大原因^[18]。卵巢癌在 40 岁以下的女性中罕见,该年龄组的大多数肿瘤是生殖细胞肿瘤。40 岁以上患者,90% 以上是上皮性肿瘤,其风险随着年龄的增长而增加,在 70 岁达到高峰^[19]。卵巢癌家族史、绝经年龄大、肥胖、绝经后激素的使用、子宫内膜异位症的病史和吸烟等增加了卵巢癌发病的风险^[19-20]。研究^[21-23]表明,在卵巢癌中存在多种 lncRNA 的表达失调,并与肿瘤的恶性程度、临床分期及患者的 OS 率相关。例如,lncRNA LSINCT5 在上皮性卵巢癌组织中过表达,影响上皮性卵巢癌细胞的增殖;体外细胞实验亦证实,lncRNA 参与卵巢癌细胞的增殖、凋亡、细胞周期、迁移、侵袭、转移和耐药性等过程。

有研究结果^[24]表明,在 76 例上皮性卵巢癌组织和癌旁组织中,lncARSR 在癌组织中的表达显著升高,并且其高表达与 FIGO 分期、组织学分级、淋巴结转移和较差的 OS 率相关,提示预后不良。细胞实验结果表明,lncARSR 促进上皮性卵巢癌细胞增殖与侵袭。进一步的研究表明,lncARSR 与 HuR 相互作用,上调 β -catenin 的表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,调控细胞增殖。此外,lncARSR 通过竞争性结合 miR-200 来上调 ZB1 和 ZB2 的表达,进而诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和侵袭。在上皮性卵巢癌的发展过程中,lncARSR 可能会成为该病的治疗新靶点。

3 lncARSR 与 NSCLC

肺癌是导致全球癌症病死的主要原因^[25-26],估计有 180 万人死亡(18%)^[9],NSCLC 包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌和大细胞癌,约占所有肺癌的 80% 左右^[27-28]。在过去的二十年中,NSCLC 的治疗取得了重要进展,增进了人们对肿瘤生物学及其肿瘤进展机制的了解,并促进了早期发现和多种模式治疗。但是,NSCLC 的总体治愈

率和 OS 率仍然很低,尤其是在转移性 NSCLC 中。NSCLC 的生物学特性是侵袭和转移,这也是治疗失败和高病死率的首要原因^[29-30]。因此,需要继续研究新的治疗药物和联合疗法,以将临床益处扩展到更广泛的患者人群,并改善 NSCLC 的预后^[31]。

有研究^[32]证实,在 NSCLC 组织中 lncARSR 表达水平高于非癌组织。在 NSCLC 细胞 SPC-A1、A549、H23 和 H1299 中,lncARSR 的表达水平均高于正常肺支气管上皮细胞。lncARSR 高表达促进 NSCLC 细胞增殖和迁移,并诱导细胞的 EMT。此外,lncARSR 的异常表达抑制了肺癌细胞中 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)的表达并诱导 Akt 磷酸化。PTEN 在 NSCLC 组织中的表达水平显著高于癌旁组织,其表达与 lncARSR 呈负相关。lncARSR 高表达通过调控 PTEN/Akt 信号通路诱导 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭。这些结果表明,lncARSR 在 NSCLC 的发生发展中起着癌基因的作用,并可能成为一个新的潜在的治疗靶点。

4 lncARSR 与膀胱癌

膀胱癌是泌尿生殖系统第二常见的恶性肿瘤^[33]。据统计,2020 年全球有 573 278 例新发病例和 212 536 例死亡病例^[9]。膀胱癌患者的男性与女性比例约为 3:1,近年来膀胱癌的发病率有所上升^[34],吸烟及接触化学物质为发病的高危因素^[35]。膀胱癌,尤其是转移性膀胱癌患者的 5 年 OS 率较低^[36-38],其预后与肿瘤分期有关,因此寻求一种新颖的诊断方法及预后评估的生物标志物对于有效治疗非常重要。有许多 lncRNA 可以作为膀胱癌的潜在诊断和预后标志物^[39],改变 lncRNA 的表达水平,可通过不同致癌基因或抑癌基因的途径调控膀胱癌的发生和发展,进而对膀胱癌患者的预后产生影响。

有研究^[39]表明,lncARSR 在 63 例膀胱癌患者的癌组织中表达水平显著高于癌旁组织,且其表达与肿瘤组织学分级和肿瘤大小呈显著正相关。进一步的体内外实验表明,抑制 lncARSR 可减弱膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力和 EMT 过程。从机制上讲,lncARSR 主要位于细胞质中,通过结合 miR-129-5p 进一步正向调控 SOX4 的表达,促进膀胱癌细胞的增殖和转移,从而在膀胱癌发病机制中发挥致癌作用。lncARSR 可能成为膀胱癌潜在的诊断生物标志物和治疗靶点。

5 lncARSR 与 RCC

RCC 是最常见的肾恶性肿瘤,占肾恶性肿瘤的

90%, 其中约80%的RCC为肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC), 肿瘤的细胞类型与肿瘤的远处转移及患者预后密切相关^[40-41]。在临床治疗中, 手术切除作为肿瘤的有效治疗方法^[42], 但由于局部复发或远处转移的存在, RCC仍有较高的病死率, 并具有对常规放化疗存在耐药的特征^[43]。对于晚期RCC患者, 靶向药物由于可以抑制血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、干细胞生长因子受体和FMS样酪氨酸激酶, 具有强大的抗血管生成作用和直接抗肿瘤活性, 被推荐作为晚期RCC治疗主要的全身用药^[44-45]。

有队列研究^[46]评估了中国人的lncARSR单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与RCC风险之间的关系, 通过对比1 002例RCC患者及1 022例健康志愿者之间的SNP, 结果表明lncARSR的SNP rs7859384与RCC易感性密切相关。生存分析表明, rs7859384的变异可能有助于提高OS率。

对于ccRCC的治疗, 另一个关注点为肿瘤起始细胞(tumor initiating cell, TIC)或肿瘤干细胞亚群^[47], 包含大量TIC的人群或干细胞相关基因高表达的肿瘤可能预示着RCC的不良预后^[48-49]。有研究^[7]证明, lncARSR在原发性RCC中呈高表达, 并与肿瘤分期呈正相关, 与肿瘤分化程度、患者OS及术后复发时间呈负相关, 为RCC预后不良的独立预测因子。通过在肾间质干细胞中使用功能丧失分析和在RCC细胞中使用功能获得分析, 本课题组证明肾间质干细胞能够促进其自我更新能力、致瘤性和转移能力。lncARSR在原发性RCC的TIC中表达上调, 敲除lncARSR可减少肾细胞的致瘤性并抑制其转移, 而lncARSR过表达则增强RCC细胞的TIC特性。从机制上讲, lncARSR与YAP的结合阻止了LATS1诱导的YAP磷酸化, 并促进YAP核易位。反之, YAP/TEAD促进lncARSR转录, 从而形成前馈电路。在ccRCC队列研究^[7]中验证了lncARSR和YAP之间的相关性, 其中这两个参数的组合显示出预后判断的准确性。研究表明, lncARSR在肾间质干细胞的增殖中起着至关重要的作用, 并可能作为一种预后生物标志物和潜在的治疗靶点。

舒尼替尼(sunitinib)是一种口服多靶点血管紧张素转换酶抑制剂, 作为在晚期RCC应用的主要药物, 可改善患者的预后^[50]。但在舒尼替尼治疗过程中, 10%~20%的晚期RCC患者存在治疗无应答, 大多数患者在治疗6~15个月后出现耐药性和肿瘤进展^[51]。研究^[5]表明, lncARSR在舒尼替尼耐药的RCC细胞中表达水平增高, 进一步的细胞研究表明lncARSR通过竞争性结合miR-34/miR-449来促进

AXL和c-MET在RCC中的表达, 从而提高舒尼替尼的耐药性。此外, 具有生物活性的lncARSR可以整合到外泌体中, 进而增加舒尼替尼的耐药性。应用靶向lncARSR或AXL/c-MET抑制剂治疗舒尼替尼耐药的RCC可以恢复其对舒尼替尼的反应。因此, lncARSR可以作为舒尼替尼耐药性的预测因子和潜在治疗靶点之一。

6 lncARSR与HCC

HCC为肝慢性炎症及纤维化的终末期并发症^[52]。2020年的统计数据表明, HCC在全球恶性肿瘤中发病率位于第七位, 但其预后差, 为仅次于肺癌的第二位肿瘤致死原因^[9]。HCC的发病率随年龄增长而升高, 在70岁左右的患者中最高, 引起HCC的主要因素是乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染, 其他因素包括过量饮酒、接触或食用曲霉毒素以及各种代谢异常, 例如 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、血色素沉着症、酪氨酸血症等^[53]。饮酒、吸烟、肥胖以及糖尿病可增加病毒性肝硬化患者发生HCC的风险^[54]。

尽管大多数HCC患者有潜在的肝硬化, 但有证据表明, 一小部分非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者可以在纤维化形成之前直接进展到HCC^[55-56], 尤其在没有肝硬化的患者中, NAFLD为HCC的主要危险因素^[55, 57], NAFLD相关的HCC预后更差^[58]。在人HCC组织和动物模型中进行的与NAFLD相关的分子研究^[58]表明, HCC的发展不仅与肝细胞生物学的显著变化有关, 还与局部和全身免疫、内分泌和代谢途径的变化有关。

肝细胞内甘油三酯的异位积聚被认为是NAFLD的早期阶段和标志, 也是导致大规模脂肪变性的关键事件^[59], 其定义为肝甘油三酯积聚超过肝质量的5%^[60]。胆固醇代谢重编程与肿瘤发生发展密切相关^[61]。有研究^[62]发现, lncARSR参与调节胆固醇代谢, 其过表达显著增高HCC细胞及小鼠肝组织中的胆固醇水平; 进一步的机制研究表明, lncARSR通过调控高胆固醇血症受体以及Akt/SREBP-2通路来调节肝胆固醇的生物合成。同时亦有研究^[63]证实, 在NAFLD小鼠模型和HCC患者组织中lncARSR表达上调, lncARSR过表达小鼠中与脂肪生成相关的关键基因包括Srebp-1c、Fasn、Acc1和Scd1的表达增加。通过体外研究证实, lncARSR过表达诱导与脂肪生成相关的基因Srebp-1c、Fasn和Scd1的表达, 而敲除Srebp-1c时, lncARSR对脂肪生成的作用被阻滞; 进一步的机制研究表明, lncARSR通过激活PI3K/Akt/mTOR途径增加Srebp-1c水平。上述研究结果提示,

lncARSR 可能是 NAFLD 的潜在治疗靶点。

另一项研究^[64]表明, lncARSR 在 HCC 中表达上调, 且与肿瘤大小及巴塞罗那肝癌临床 (Barcelona clinic liver cancer, BCLC) 分期呈正相关, 提示 HCC 预后不良。体内外实验均表明, lncARSR 过表达增强 HCC 细胞对多柔比星 (doxorubicin) 的抗药性, 敲除 lncARSR 则增加 HCC 细胞对多柔比星的敏感性。进一步的机制研究表明, lncARSR 与 PTEN mRNA 结合, 促进 mRNA 降解进而降低 PTEN 的表达并激活 PI3K/Akt 通路。PTEN 在 HCC 表达下调, 而 PTEN 在 HCC 组织中的表达与 lncARSR 呈负相关。此外, lncARSR 过表达对多柔比星耐药性的影响可以通过 PI3K/Akt 通路抑制剂逆转, lncARSR 敲除诱导的多柔比星敏感性可以通过 PTEN 耗竭逆转。以上结果提示, HCC 中上调的 lncARSR 通过调控 PTEN-PI3K/Akt 通路促进 HCC 对多柔比星的耐药, 并提示 lncARSR 可能成为 HCC 多柔比星耐药的一个有前途的预后生物标志物和治疗靶点。lncARSR 对 HCC 对其他药物 (如 5-氟尿嘧啶、顺铂和依托泊苷) 的耐药性的影响, 以及 HCC 对受体酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼的敏感性需要进一步研究。

7 lncARSR 与骨肉瘤

骨肉瘤为原发性恶性骨肿瘤, 多见于青少年及儿童, 其侵袭性较强、肺转移多见。目前针对骨肉瘤的治疗手段包括手术及化疗^[65], 化疗药物主要包括多柔比星、氨甲蝶呤和顺铂。根据最近的研究结论, 通过广泛使用的新辅助和辅助化疗方案, 骨肉瘤患者的整体 OS 率得到了显著改善。例如, 参考跨学科的德国-奥地利-瑞士骨肉瘤合作研究组 (Cooperative Osteosarcoma Study Group, COSS) 的经验, 在大多数骨肉瘤的治疗方案中使用了大剂量氨甲蝶呤与亚叶酸、多柔比星、顺铂和/或异环磷酰胺等多种化疗药物和手术的不同组合^[66-67]。对于无远处转移的骨肉瘤患者, 标准化治疗后的 5 年 OS 率可以达到 55%~70%, 其中约 90% 的患者可以尝试保肢。虽然在过去的 30 年中骨肉瘤的 OS 率在逐渐提高^[68], 然而由于在初始治疗时, 近 85% 的骨肉瘤患者发生远处转移。对于具有早期转移或化学耐药性的患者, 即使采用标准辅助化疗和肿瘤切除术治疗, 其 5 年 OS 率仍相对较低, 约为 5%~20%^[65, 69-71], 化疗药物抵抗为影响患者预后的主要因素之一。

有研究^[72]结果显示, lncARSR 在多柔比星抵抗的骨肉瘤细胞中呈高表达, 并伴随有紫杉醇及顺铂的获得性多重耐药, lncARSR 促进 P-gp 的表达, 其水平的上调通过激活 Akt 增强多药耐药相关蛋白-1、凋亡

抑制剂 survivin 和基质金属蛋白酶-2, lncARSR 沉默后可恢复肿瘤细胞对多柔比星的敏感性, 并且联合应用 lncARSR 抑制剂及多柔比星可增强对肿瘤生长的抑制作用。尚且需要更多的关于 lncARSR 和临床病理特征之间关系的研究, 包括 lncARSR 在分期特异性骨肉瘤或复发/转移骨肉瘤中的分布, lncARSR 与 Akt 相关级联的癌基因, 如 RAS、RAF、SRC 之间的关系等, 为难治性骨肉瘤的治疗提供新的方法。

8 结 语

以上研究提示, 通过检测血清及组织中某些 lncRNA 的表达水平, 可达到肿瘤早期诊断的目的, 并且能够对肿瘤患者病情进展及预后进行评估。lncRNA 作为基因表达和蛋白翻译过程中的调节分子, 在许多肿瘤的发生过程中都起到调控的枢纽作用。因此, 把 lncRNA 作为肿瘤生物治疗的靶分子具有广泛的应用前景。lncARSR 不仅可调控与恶性肿瘤密切相关的脂代谢, 并且在多种肿瘤中 lncARSR 的表达均与肿瘤分期、耐药及预后具有较为明确的相关性, 目前一些研究数据也表明针对 lncARSR 的药物制剂在肿瘤的治疗中具有潜在的应用价值。lncARSR 对脂代谢的调控作用是否与恶性肿瘤的发生及发展存在相关性仍需进一步的研究, 相信随着对 lncARSR 研究的不断深入, 在基因调控的高水平层面通过生物治疗来控制恶性肿瘤的发生与发展将取得丰硕的成果。

[参 考 文 献]

- [1] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.
- [2] GUO X L, GAO L, WANG Y, et al. Advances in long noncoding RNAs: identification, structure prediction and function annotation [J/OL]. *Brief Funct Genomics*, 2016, 15(1): 38-46[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863772/>. DOI: 10.1093/bfpg/elv022.
- [3] CLARK M B, MATTICK J S. Long noncoding RNAs in cell biology [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(4): 366-376. DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.01.001.
- [4] CHEN L L, CARMICHAEL G G. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why?[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2010, 1(1): 2-21. DOI: 10.1002/wrna.5.
- [5] QU L, DING J, CHEN C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5): 653-668. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
- [6] ZHANG X Z, LIU H, CHEN S R. Mechanisms of long non-coding RNAs in cancers and their dynamic regulations[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): E1245[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245125/>.

- gov/pmc/articles/PMC7281179/. DOI:10.3390/cancers12051245.
- [7] QU L, WU Z J, LI Y M, et al. A feed-forward loop between lncARSR and YAP activity promotes expansion of renal tumour-initiating cells[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12692[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133634/>. DOI: 10.1038/ncomms12692.
- [8] LI S, ZHU K X, LIU L, et al. lncARSR sponges miR-34a-5p to promote colorectal cancer invasion and metastasis via hexokinase-1-mediated glycolysis[J/OL]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3938-3952[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540992/>. DOI: 10.1111/cas.14617.
- [9] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [10] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164. DOI:10.3322/caac.21601.
- [11] ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [12] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [13] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [14] OH C K, HUH J W, LEE Y J, et al. Long-term oncologic outcome of postoperative complications after colorectal cancer surgery [J/OL]. *Ann Coloproctol*, 2020, 36(4): 273-280[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508476/>. DOI: 10.3393/ac.2019.10.15.
- [15] KONG L H, PENG J H, LI J B, et al. Prolonged surveillance of colorectal cancer patients after curative surgeries beyond five years of follow-up[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(21): 608[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011595/>. DOI:10.21037/atm.2019.10.39.
- [16] LI T, JIN X Z, DONG J R, et al. Long noncoding RNA ARSR is associated with a poor prognosis in patients with colorectal cancer [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(10): e3241. DOI:10.1002/jgm.3241.
- [17] EISENHAEUER E A. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 8): viii61-viii65. DOI: 10.1093/annonc/mdx443.
- [18] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.
- [19] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 41: 3-14. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.
- [20] AMOS C I, STRUEWING J P. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer*, 1993, 71(suppl 2): 566-572. DOI: 10.1002/cncr.2820710212.
- [21] CARDILLO N, RUSSO D, NEWTON A, et al. Identification of novel lncRNAs in ovarian cancer and their impact on overall survival[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1079[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7865736/>. DOI:10.3390/ijms22031079.
- [22] WANG J Y, LU A Q, CHEN L J. lncRNAs in ovarian cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 17-27. DOI:10.1016/j.cca.2018.12.013.
- [23] SALAMINI-MONTEMURRI M, LAMAS-MACEIRAS M, BARREIRO-ALONSO A, et al. The challenges and opportunities of lncRNAs in ovarian cancer research and clinical use[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): E1020[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225988/>. DOI: 10.3390/cancers12041020.
- [24] SHU C, YAN D M, MO Y X, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes epithelial ovarian cancer cell proliferation and invasion by association with HuR and miR-200 family[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(6): 981-992[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048400/>.
- [25] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 463-473. DOI:10.1016/j.mcna.2018.12.006.
- [26] GU H H, YANG T, FU S Z, et al. MicroRNA-490-3p inhibits proliferation of A549 lung cancer cells by targeting CCND1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(1): 104-108. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.020.
- [27] SHAN N, SHEN L, WANG J, et al. MiR-153 inhibits migration and invasion of human non-small-cell lung cancer by targeting ADAM19[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 385-391. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.11.093.
- [28] WANG R, CHEN X F, SHU Y Q. Prediction of non-small cell lung cancer metastasis-associated microRNAs using bioinformatics [J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(1): 32-51[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300719/>.
- [29] WEI L, SUN J J, CUI Y C, et al. Twist may be associated with invasion and metastasis of hypoxic NSCLC cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9979-9987. DOI:10.1007/s13277-016-4896-2.
- [30] PRABHU V V, DEVARAJ S N. KAI1/CD82, metastasis suppressor gene as a therapeutic target for non-small-cell lung carcinoma[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2017, 36(3): 269-275. DOI:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2017024619.
- [31] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454. DOI:10.1038/nature25183.
- [32] YING J, YANG J, LIU Y Z. lncARSR promotes non-small-cell lung cancer progression via regulating PTEN/Akt[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3): 857-866[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137040/>.
- [33] BHANVADIA S K. Bladder cancer survivorship[J]. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(12): 111. DOI:10.1007/s11934-018-0860-6.
- [34] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 22. DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6.
- [35] GRAYSON M. Bladder cancer[J]. *Nature*, 2017, 551(7679): S33. DOI:10.1038/551S33a.
- [36] BABJUK M, BÖHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461. DOI:10.1016/j.eururo.2016.05.041.

- [37] CLARK P E, SPIESS P E, AGARWAL N, et al. NCCN guidelines insights: bladder cancer, version 2. 2016[J/OL]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(10): 1213-1224[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379654/>. DOI:10.6004/jnccn.2016.0131.
- [38] KUBOTA Y, NAKAIGAWA N; The committee for establishment of the clinical practice guideline for the management of bladder cancer and the Japanese Urological Association. Essential content of evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer: The Japanese Urological Association 2015 update[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(8): 640-645. DOI:10.1111/iju.13141.
- [39] QUAN J, PAN X, ZHAO L W, et al. lncRNA as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6415-6424[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177400/>. DOI: 10.2147/OTT.S167853.
- [40] LEIBOVICH B C, LOHSE C M, CRISPEN P L, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma[J]. *J Urol*, 2010, 183(4): 1309-1315. DOI: 10.1016/j.juro.2009.12.035.
- [41] LINEHAN W M, RICKETTS C J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(9): 539-552. DOI:10.1038/s41585-019-0211-5.
- [42] ESCUDIER B, PORTA C, SCHMIDINGER M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5): v58-v68. DOI:10.1093/annonc/mdw328.
- [43] JONASCH E, GAO J, RATHMELL W K. Renal cell carcinoma[J]. *BMJ*, 2014, 349: g4797. DOI:10.1136/bmj.g4797.
- [44] MOTZER R J, BUKOWSKI R M. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(35): 5601-5608. DOI:10.1200/jco.2006.08.5415.
- [45] ESCUDIER B, SZCZYLIK C, PORTA C, et al. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma: expert consensus[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(6): 327-337. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.59.
- [46] XING Q W, LI R, XU A M, et al. Genetic variants in a long noncoding RNA related to sunitinib resistance predict risk and survival of patients with renal cell carcinoma[J/OL]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2886-2896[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558481/>. DOI:10.1002/cam4.2160.
- [47] MAGEE J A, PISKOUNOVA E, MORRISON S J. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty[J/OL]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 283-296[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504432/>. DOI:10.1016/j.ccr.2012.03.003.
- [48] LIU Y C, ZHANG C C, FAN J, et al. Comprehensive analysis of clinical significance of stem-cell related factors in renal cell cancer [J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2011, 9: 121[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203043/>. DOI: 10.1186/1477-7819-9-121.
- [49] DEKEL B, METSUYANIM S, SCHMIDT-OTT K M, et al. Multiple imprinted and stemness genes provide a link between normal and tumor progenitor cells of the developing human kidney [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(12): 6040-6049. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-4528.
- [50] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 115-124. DOI:10.1056/NEJMoa065044.
- [51] MOLINA A M, LIN X, KORYTOWSKY B, et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: analysis of 1059 patients treated on clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 351-358. DOI:10.1016/j.ejca.2013.08.021.
- [52] SCHAFER D F, SORRELL M F. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 1999, 353(9160): 1253-1257. DOI:10.1016/s0140-6736(98)09148-x.
- [53] BUDNY A, KOZŁOWSKI P, KAMIŃSKA M, et al. Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2017, 43(255): 133-139.
- [54] MARRERO J A. Hepatocellular carcinoma[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2005, 21(3): 308-312. DOI:10.1097/01.mog.0000159817.55661.ca.
- [55] MITTAL S, EL-SERAG H B, SADA Y H, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(1): 124-131.e1[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690789/>. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.019.
- [56] CHALASANI N, YOUNOSSE Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
- [57] ZOLLER H, TILG H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1151-1160. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.010.
- [58] DYSON J, JAQUES B, CHATTOPADYHAY D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 110-117. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.011.
- [59] LAMBERT J E, RAMOS-ROMAN M A, BROWNING J D, et al. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 726-735. DOI:10.1053/j.gastro.2013.11.049.
- [60] KORENBLAT K M, FABBRINI E, MOHAMMED B S, et al. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects[J/OL]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5): 1369-1375[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629391/>. DOI:10.1053/j.gastro.2008.01.075.
- [61] 白日兰, 崔久崧. 肿瘤脂代谢重编程及其对肿瘤和免疫的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(5): 511-517. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.013.
- [62] HUANG J B, CHEN S J, CAI D L, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes hepatic cholesterol biosynthesis via modulating Akt/SREBP-2/HMGCR pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 203: 48-53. DOI:10.1016/j.lfs.2018.04.028.
- [63] ZHANG M, CHI X M, QU N, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes hepatic lipogenesis via Akt/SREBP-1c pathway and contributes to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(1): 66-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.03.127.
- [64] LI Y L, YE Y, FENG B M, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma via

- modulating PTEN-PI3K/Akt pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (12): 4498-4507. DOI:10.1002/jcb.26107.
- [65] LIU Y, HE J J, CHEN X M, et al. The proapoptotic effect of formononetin in human osteosarcoma cells: involvement of inactivation of ERK and Akt pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 637-645. DOI:10.1159/000363029.
- [66] BIELACK S, JÜRGENS H, JUNDT G, et al. Osteosarcoma: the COSS experience[J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 152: 289-308. DOI: 10.1007/978-1-4419-0284-9_15.
- [67] SCHUSTER A J, KAGER L, REICHARDT P, et al. High-grade osteosarcoma of the foot: presentation, treatment, prognostic factors, and outcome of 23 cooperative osteosarcoma study group COSS patients[J/OL]. *Sarcoma*, 2018, 2018: 1632978[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954899/>. DOI: 10.1155/2018/1632978.
- [68] KANSARA M, TENG M W, SMYTH M J, et al. Translational biology of osteosarcoma[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 722-735. DOI:10.1038/nrc3838.
- [69] ISAKOFF M S, BIELACK S S, MELTZER P, et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 3029-3035[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979196/>. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4895.
- [70] LUETKE A, MEYERS P A, LEWIS I, et al. Osteosarcoma treatment-where do we stand? A state of the art review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 523-532. DOI:10.1016/j.ctrv.2013.11.006.
- [71] YANG Y C, HAN L, HE Z W, et al. Advances in limb salvage treatment of osteosarcoma[J/OL]. *J Bone Oncol*, 2018, 10: 36-40 [2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739147/>. DOI:10.1016/j.jbo.2017.11.005.
- [72] SHEN P, CHENG Y F. Long noncoding RNA lncARSR confers resistance to Adriamycin and promotes osteosarcoma progression [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 362[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220921/>. DOI:10.1038/s41419-020-2573-2.

[收稿日期] 2021-04-08

[修回日期] 2021-09-03

[本文编辑] 党瑞山