

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.011

· 综述 ·

# 长链非编码RNA LUCAT1在恶性肿瘤中作用及机制的研究进展

## Research progress on the role and mechanism of long non-coding LUCAT1 in malignant tumors

白易<sup>1</sup>综述;李仲珉<sup>2</sup>,张雅敏<sup>1</sup>审阅(1.南开大学医学院附属医院 天津市第一中心医院 肝胆外科,天津 300192;2.天津医科大学 一中心临床学院,天津 300070)

**【摘要】**长链非编码RNA(lncRNA)是一种长度超过200个核苷酸且不具备蛋白质编码功能的RNA分子,目前认为lncRNA可以从多个维度对DNA、RNA和蛋白质的功能进行调控。肺癌相关转录物1(LUCAT1)是最早在吸烟的肺癌患者组织中发现的一种lncRNA,越来越多的研究发现,LUCAT1在多种类型肿瘤中表达异常,可通过DNA甲基化、竞争性结合靶基因mRNA和蛋白质等多种形式参与分子调控,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等过程,在恶性肿瘤的发生和发展中发挥重要作用,是临床肿瘤诊断的生物标志物及治疗的潜在靶点。此外,LUCAT1在胃癌、肝细胞癌、肾癌、卵巢癌及乳腺癌等多种类型肿瘤细胞中表达上调,并与肿瘤大小、组织学分级、TNM分期和OS等临床特征显著相关。本文综述了近年来LUCAT1在促进肿瘤发生和发展的作用机制及其在不同类型肿瘤中的表达和功能,以及在预后评估中作用的研究进展。

**【关键词】** 肿瘤;消化系统;泌尿生殖系统;长链非编码RNA;肺癌相关转录物1;分子调控

**【中图分类号】** R735;R737;R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2022)03-0239-06

恶性肿瘤是一种威胁人类健康的严重疾病。多年来,对肿瘤生物学的研究集中在蛋白质编码基因的参与上,而长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一种长度超过200个核苷酸且不具备蛋白质编码功能的RNA分子,曾被认为是转录垃圾,近30年才发现其在细胞活动中起到关键的调控作用<sup>[1-2]</sup>。目前认为,lncRNA具有高度的组织和细胞特异性,其来源复杂、结构多样,可以在多个维度调控DNA、RNA和蛋白质的功能<sup>[3-6]</sup>。位于5号染色体q14.3区的反义链的肺癌相关转录物1(lung cancer-related transcript 1, LUCAT1)最早是在吸烟的肺癌患者中被发现的<sup>[7-8]</sup>。越来越多的研究结果<sup>[9]</sup>发现,LUCAT1在多种类型恶性肿瘤中具有促进肿瘤发生和发展的作用,并与患者的肿瘤大小、组织学分级、TNM分期和生存期(OS)等多项临床特征显著相关。本文综述了LUCAT1促进肿瘤发生和发展的作用机制、在不同类型恶性肿瘤(主要为消化系统和泌尿生殖系统)中的表达和功能、在预后评估中的研究进展,旨在为恶性肿瘤的早期诊断和治疗及预后评估提供参考资料。

### 1 LUCAT1促进肿瘤发生和发展的作用及机制

#### 1.1 与DNA的相互作用

抑癌基因的启动子区甲基化会导致转录沉默和基因功能丧失,进而促进肿瘤的形成和发展。研究结果<sup>[10]</sup>表明,LUCAT1可以通过甲基化、磷酸化、乙酰

化或泛素化等转录后机制增强DNA甲基转移酶1的表达,维持抑癌基因启动子区甲基化,并下调其表达,促进肿瘤的形成。多梳抑制复合物2由EZH2、SUZ12和EED组成,能催化组蛋白3上的第27位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3),继而调控下游基因表达。有研究结果<sup>[11-12]</sup>显示,LUCAT1可以招募并结合EZH2,随后与抑癌基因p21和p57的启动子区相结合,下调其表达并促进肿瘤细胞增殖。

#### 1.2 与miRNA的相互作用

miRNA可以与靶基因mRNA的3'UTR相互作用,使mRNA去甲基化和失稳。作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA),lncRNA可以像分子海绵一样在细胞质中吸附miRNA并降低其活性,间接上调其下游靶基因的表达。多项研究结果<sup>[13]</sup>表明,LUCAT1可以作为ceRNA调控不同的miRNA及其靶基因(表1)。在肝母细胞瘤中,LUCAT1通过与miR-301b竞争性结合,上调STAT3的表达,促进肝母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。在乳腺癌中,LUCAT1通过吸附miR-5582-3p、miR-7-5p和miR-181a-5p,上调SOX2、KLF6和KL15的表达,激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,提高乳腺癌干细胞的细胞干性,促进肿瘤生长<sup>[14-15]</sup>。此外,

**【基金项目】** 天津市自然科学基金资助项目(No. 20JCYBJC01310);天津市重大疾病防治科技重大专项资助项目(No. 19ZXDBSY00010);天津市卫生健康科技项目(No. TJWJ2021ZD002)

**【作者简介】** 白易(1984—),男,博士,主治医师,主要从事肝胆恶性肿瘤的多组学研究,E-mail: baiyipumch@sina.com

**【通信作者】** 张雅敏,E-mail: 13802122219@163.com

LUCAT1 不仅可以与 miR-375 结合, 间接上调 YAP1 来促进肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 细胞增殖、迁移和侵袭, 在口腔鳞状细胞癌及胶质瘤中也同样具有致癌作用<sup>[16-18]</sup>。但也有研究结果<sup>[19]</sup>显示, LUCAT1 在肝恶性肿瘤中可以通过吸附 miR-181d-5p 并降低其表达水平, 降低肝恶性肿瘤的侵袭潜力, 抑制其复发。

表1 LUCAT1与miRNA结合的不同类型肿瘤靶基因

肿瘤	miRNA	靶基因 mRNA	参考文献
肝细胞癌	miR-495-3p	DLC1	[20]
肝母细胞瘤	miR-301b	STAT3	[13]
胃癌	miR-134-5p	YWHAZ	[21]
卵巢癌	miR-612	HOXA13	[22]
肾癌	miR-495-3p	SATB1	[23]
	miR-375	YAP1	[16]
乳腺癌	miR-5582-3p	TCF7L2	[14]
	miR-7-5p	SOX2	[24]
	miR-181a-5p	KLF6, KLF15	[15]

### 1.3 与蛋白质的相互作用

由于 lncRNA 较长, 易于形成空间二级结构, 因此也可以通过结合蛋白质参与分子调控, LUCAT1 可以和多种蛋白质相互结合发挥作用。如: 下调 LUCAT1 后, CDK2、CDK4、cyclin D1、cyclin E1 和 cyclin E2 的表达显著降低, 继而降低视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 的磷酸化, 增强 p21 蛋白表达, 并诱导细胞周期停滞在 G1 期<sup>[25-27]</sup>。LUCAT1 也可以干扰核糖体的生物合成, 下调 rRNA、18S RNA 和 pre-rRNA 的表达, 促进结肠直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 进展<sup>[28]</sup>。此外, LUCAT1 也可以与核仁素直接结合, 继而解除核仁素对 MYC 的抑制作用, 促进 CRC 细胞增殖<sup>[29]</sup>。LUCAT1 还可以与多聚嘧啶区结合蛋白 1 相互作用, 调控下游靶基因 CD44、APP、CLSTN1、MBNL1 和 ZNF207 的选择性剪接, 阻碍这些靶基因参与的细胞增殖和 DNA 损伤修复进程<sup>[30]</sup>。最后, LUCAT1 还可以抑制膜联蛋白 A2 的磷酸化并影响其翻译后修饰, 抑制膜联蛋白 A2-S100A10 四聚体的降解, 加速纤溶酶原向纤溶酶的转化, 从而激活金属蛋白酶, 促进肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的进展和转移<sup>[31]</sup>。

## 2 LUCAT1在消化系统恶性肿瘤中的作用

### 2.1 食管癌

有研究结果<sup>[10]</sup>发现, LUCAT1 在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 组织和细胞中表达均显著上调, LUCAT1 高表达的患者 OS

更短。下调 LUCAT1 后, 可以抑制癌细胞增殖、侵袭和迁移, 并诱导细胞凋亡。进一步机制发现, LUCAT1 主要通过调控 DNA 甲基转移酶 1 下调抑癌基因的表达, 促进 ESCC 的进展。因此, LUCAT1 不仅可以作为 ESCC 的预后生物标志物, 还可以作为潜在的治疗靶标。

### 2.2 胃癌

CHI 等<sup>[21]</sup>发现, LUCAT1 在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织, 且高表达与患者的 OS 和无病生存期 (DFS) 缩短相关, 敲降 LUCAT1 后可以显著抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。在胃癌组织和细胞中, LUCAT1 和 miR-134-5p 的表达呈负相关。既往的研究结果<sup>[32-34]</sup>表明, miR-134-5p 可以通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭, 在 ESCC、HCC、肾癌和乳腺癌等多种肿瘤中发挥抑癌作用。进一步通过 TargetScan 在线工具预测发现, miR-134-5p 与 YWHAZ 基因之间存在结合位点, 且 YWHAZ 在胃癌中的表达与 miR-134-5p 呈负相关。经实验验证后发现, LUCAT1 可以通过 ceRNA 机制竞争性结合 miR-134-5p, 继而上调 YWHAZ mRNA 的表达, 促进胃癌细胞的进展<sup>[21]</sup>。该研究结果提示, LUCAT1 不仅具有诊断胃癌、评估其预后的潜质, 也是胃癌潜在的治疗靶点。

### 2.3 HCC

LUCAT1 在 HCC 组织中表达上调已经得到了多项研究<sup>[19, 31, 35]</sup>的证实。在 HCC 异种移植模型中, 过表达 LUCAT1 显著增强 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进体内肿瘤的生长和转移<sup>[31]</sup>。JIAO 等<sup>[19]</sup>通过回顾性分析 371 例 HCC 患者的测序数据和临床数据发现, LUCAT1 高表达与肿瘤分化差、病理分期晚相关, 且高表达 LUCAT1 患者的 OS 更短, 多因素分析也证实, LUCAT1 是 HCC 预后不良的独立风险因素。因此, LUCAT1 可以作为 HCC 治疗的靶点和预后相关的生物标志物。

### 2.4 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)

PDAC 是最常见的胰腺癌病理亚型。研究结果<sup>[25, 36]</sup>表明, LUCAT1 在 PDAC 组织和细胞中表达均显著上调, LUCAT1 高表达与 PDAC 肿瘤大小和淋巴结转移相关。体外实验结果<sup>[36]</sup>表明, 下调 LUCAT1 表达可以抑制 PDAC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞周期停滞。基于肿瘤异种移植模型的体内实验<sup>[36]</sup>进一步证实, LUCAT1 的下调可以显著减小肿瘤质量和体积。通过生物信息学分析和荧光素酶报告基因实验发现, LUCAT1 可以作为 miR-539 的分子海绵发挥促癌作用。此外, LUCAT1 还可以通过诱导

AKT和MAPK的磷酸化,促进PDAC细胞发育<sup>[25]</sup>。

## 2.5 CRC

据报道<sup>[29-30, 37-38]</sup>,CRC组织和细胞中LUCAT1的表达同样显著上调,且LUCAT1高表达降低了患者的OS。相关研究结果<sup>[28]</sup>表明,下调LUCAT1表达不仅可以显著抑制CRC细胞的增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,并增强CRC细胞对化疗药物奥沙利铂和5-FU的敏感性。机制研究结果<sup>[28]</sup>表明,LUCAT1主要通过和UBA52结合而活化RPL40-MDM2-P53信号通路,促进CRC的发生和发展。

## 3 LUCAT1在泌尿生殖系统恶性肿瘤中的作用

### 3.1 肾癌

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其中ccRCC是最常见的RCC亚型,约占所有RCC的75%。多项研究<sup>[9, 16, 39]</sup>报道了LUCAT1同ccRCC患者的不良预后、分型、TNM分期和转移的相关性,但其主要作用机制尚存在争议。XIAO等<sup>[11]</sup>研究发现,LUCAT1的下调可显著抑制肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并可使癌细胞停滞在G1期;LUCAT1在ccRCC细胞核的表达明显高于细胞质。LUCAT1主要与PRC相互作用,抑制p57的表达,在ccRCC中发挥癌基因的作用。而WANG等<sup>[23]</sup>的研究则发现,LUCAT1可作为ceRNA竞争性结合miR-495-3p,从而上调特异性核基质结合区结合蛋白1(special AT-rich sequence binding protein 1, SATB1)的表达<sup>[40]</sup>,SATB1在多种肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用。ZHENG等<sup>[26]</sup>的研究结果则表明,敲降LUCAT1可以抑制cyclin D1、CDK4和p-Rb的表达,诱导细胞周期阻滞于G1期;过表达LUCAT1也可以促进丝氨酸/苏氨酸激酶的磷酸化,抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )的活性。趋化因子CXCL2可以上调LUCAT1在RCC细胞中的表达,提示CXCL2/LUCAT1/AKT/GSK-3 $\beta$ 轴在RCC的发生和发展过程中起关键作用。因此,LUCAT1在RCC中的亚细胞定位及具体分子调控机制仍有待进一步研究。

### 3.2 卵巢癌

多项研究结果<sup>[41-44]</sup>证明,HOXA13同恶性肿瘤的进展密切相关。LUCAT1在卵巢癌组织中显著上调,并与晚期卵巢癌的分期、转移和不良预后呈正相关<sup>[22]</sup>。同时,发现LUCAT1可以通过竞争性结合miR-612而上调HOXA13的表达,促进卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭。也有研究结果<sup>[45]</sup>发现,LUCAT1的3'UTR含有高度保守的miR199a-5p结合位点。qPCR检测结果进一步证实,LUCAT1的上调可以显著降低

miR-199a-5p的表达,而miR-199a-5p已被证明可以调控细胞的多种生物学过程,包括增殖、凋亡、迁移和侵袭<sup>[46-47]</sup>。总之,LUCAT1是一个非常具有前景的卵巢癌的治疗靶点。

### 3.3 宫颈癌

宫颈癌也是妇科最常见的恶性肿瘤之一,多项研究结果<sup>[48]</sup>表明,多种lncRNA在宫颈癌组织和细胞中表达异常,参与多条信号通路的调控,影响宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭等过程。ZHANG等<sup>[49]</sup>研究发现,核转录因子SP1能上调LUCAT1在宫颈癌细胞中的表达。通过生物信息学工具预测发现,miR-181a是LUCAT1的潜在结合miRNA,而荧光素酶报告基因实验和RNA免疫沉淀实验也证实了这一点。值得注意的是,miR-181a在包括宫颈癌在内的多种类型肿瘤中低表达,具有抑癌作用<sup>[50-53]</sup>。通过机制研究<sup>[49]</sup>发现,SP1可以直接与LUCAT1的启动子区域结合并激活其转录,然后通过竞争性结合miR-181a促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

## 4 LUCAT1在其他恶性肿瘤中的作用

### 4.1 胶质瘤

胶质瘤是神经系统中最常见的恶性肿瘤。GAO等<sup>[18]</sup>研究结果发现,LUCAT1在胶质瘤组织和细胞中表达显著上调,且在肿瘤分期较晚的胶质瘤患者中表达更高,下调LUCAT1表达可显著抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭。利用生物信息学工具DIANA对LUCAT1的靶点进行预测发现,miR-375与其存在潜在的结合位点。通过荧光素酶报告基因实验进一步证实了二者之间存在的结合位点。qPCR实验结果也证实,miR-375与LUCAT1表达呈负相关关系,在胶质瘤组织中表达下调。功能实验证实,miR-375可以逆转LUCAT1对胶质瘤细胞增殖和侵袭的促进作用。

### 4.2 肺癌

LUCAT1在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中的表达水平显著高于癌旁组织,在肿瘤较大、TNM分期较晚和预后差的NSCLC患者中其表达水平更高<sup>[12]</sup>。实验结果<sup>[12]</sup>证明,敲除LUCAT1基因后显著抑制NSCLC细胞在体外和体内的增殖能力;机制研究表明,LUCAT1与多梳抑制复合物2之间存在相互作用,通过形成复合物发挥对p21和p57的表观抑制作用。

### 4.3 乳腺癌

乳腺癌是全球范围内女性最常见的恶性肿瘤和肿瘤死亡的首要原因<sup>[54]</sup>。多项研究结果<sup>[14-15, 24, 55-56]</sup>发现,LUCAT1在乳腺癌组织和细胞中表达均显著



上调,且与肿瘤大小、淋巴结转移和临床分期密切相关。ZHENG等<sup>[14]</sup>研究发现,LUCAT1可作为miR-5582-3p的分子海绵影响其与转录因子7类似物2的靶向结合,继而活化Wnt/ $\beta$ -catenin通路,在体内和体外促进乳腺癌干细胞的自我更新和增殖。此外,LI等<sup>[24]</sup>的研究结果发现,LUCAT1也可以作为miR-7-5p的分子海绵,间接上调转录因子SOX2,从而促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

## 5 结 语

lncRNA是肿瘤发生和发展的重要调控因子。随着研究的不断深入,lncRNA在肿瘤发生和发展中的作用愈发值得深入探讨和总结。结合现有研究,lncRNA LUCAT1在多种类型肿瘤中表达上调,并与肿瘤大小、组织学分级、TNM分期和OS等临床特征显著相关,是潜在的肿瘤诊断和预后评估生物标志物。值得一提的是,在体内和体外敲降LUCAT1后可显著抑制各种类型肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,表明LUCAT1是肿瘤免疫治疗的潜在靶点。LUCAT1发挥的分子调控机制与其亚细胞定位有关。在细胞核中,LUCAT1可调控DNA甲基化,并与核蛋白相互作用进行基因调控;在细胞质中,LUCAT1则可作为基因调控的ceRNA,调控mRNA代谢。总之,本综述总结了LUCAT1在各种类型肿瘤中的作用及其分子机制,拓宽了对肿瘤表观遗传学发病机制的理解,并为研发新的肿瘤诊断生物标志物和治疗靶点提供了新的思路。

## [参 考 文 献]

- [1] SLACK F J, CHINNAIYAN A M. The role of non-coding RNAs in oncology[J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033-1055. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.017.
- [2] KOPP F, MENDELL J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407. DOI:10.1016/j.cell.2018.01.011.
- [3] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, *et al.* Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118. DOI:10.1038/s41580-020-00315-9.
- [4] GOODALL G J, WICKRAMASINGHE V O. RNA in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(1): 22-36. DOI: 10.1038/s41568-020-00306-0.
- [5] LIU S J, DANG H X, LIM D A, *et al.* Long noncoding RNAs in cancer metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 446-460. DOI: 10.1038/s41568-021-00353-1.
- [6] CHOWDHARY A, SATAGOPAM V, SCHNEIDER R. Long non-coding RNAs: mechanisms, experimental, and computational approaches in identification, characterization, and their biomarker potential in cancer[J/OL]. *Front Genet*, 2021, 12: 649619[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281131/>. DOI:10.3389/fgene.2021.649619.
- [7] THAI P, STATT S, CHEN C H, *et al.* Characterization of a novel long noncoding RNA, SCAL1, induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2): 204-211. DOI:10.1165/rcmb.2013-0159RC.
- [8] SHEN X J, ZHANG Y, WU X, *et al.* Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3): 257-263. DOI:10.3233/CBM-160158.
- [9] XING C, SUN S G, YUE Z Q, *et al.* Role of lncRNA LUCAT1 in cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111158[2021-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360049/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111158.
- [10] YOON J H, YOU B H, PARK C H, *et al.* The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase 1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 417: 47-57. DOI:10.1016/j.canlet.2017.12.016.
- [11] XIAO H B, BAO L, XIAO W, *et al.* Long non-coding RNA Lucat1 is a poor prognostic factor and demonstrates malignant biological behavior in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113622-113634. DOI:10.18632/oncotarget.21185.
- [12] SUN Y, JIN S D, ZHU Q, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 is associated with poor prognosis in human non-small lung cancer and regulates cell proliferation via epigenetically repressing p21 and p57 expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28297-28311. DOI: 10.18632/oncotarget.16044.
- [13] WANG X Q, GUO S, ZHAO R, *et al.* STAT3-activated long non-coding RNA lung cancer associated transcript 1 drives cell proliferation, migration, and invasion in hepatoblastoma through regulation of the miR-301b/STAT3 axis[J]. *Hum Gene Ther*, 2019, 30(6): 702-713. DOI:10.1089/hum.2018.146.
- [14] ZHENG A, SONG X Y, ZHANG L, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1/miR-5582-3p/TCF7L2 axis regulates breast cancer stemness via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 305[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626338/>. DOI:10.1186/s13046-019-1315-8.
- [15] LIU Y, CHENG T, DU Y Y, *et al.* LncRNA LUCAT1/miR-181a-5p axis promotes proliferation and invasion of breast cancer via targeting KLF6 and KLF15[J/OL]. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1): 69[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7525994/>. DOI:10.1186/s12860-020-00310-0.
- [16] WANG X J, OU H, ZHOU L F, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes the progression of clear cell renal cell carcinoma via the microRNA-375/YAP1 axis[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 754[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8135135/>. DOI:10.3892/etm.2021.10186.
- [17] ZHANG K, WANG Q B, ZHONG B, *et al.* LUCAT1 as an oncogene in tongue squamous cell carcinoma by targeting miR-375 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4543-4550. DOI: 10.1111/jcmm.15982.
- [18] GAO Y S, LIU X Z, ZHANG Y G, *et al.* Knockdown of long noncoding RNA LUCAT1 inhibits cell viability and invasion by regulating miR-375 in glioma[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 307-313. DOI:10.3727/096504017X15088061795756.
- [19] JIAO Y, LI Y Q, JI B, *et al.* Clinical value of lncRNA LUCAT1

- expression in liver cancer and its potential pathways[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2019, 28(4): 439-447. DOI:10.15403/jgld-356.
- [20] WU H, LIU T T, QI J N, *et al.* Four autophagy-related lncRNAs predict the prognosis of HCC through coexpression and ceRNA mechanism[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3801748[2021-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102579/>. DOI: 10.1155/2020/3801748.
- [21] CHI J L, LIU T L, SHI C M, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in gastric cancer by regulating miR-134-5p/YWHAZ axis[J/OL]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 118: 109201[2021-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31545227/>. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109201.
- [22] YU H, XU Y J, ZHANG D Y, *et al.* Long noncoding RNA LUCAT1 promotes malignancy of ovarian cancer through regulation of miR-612/HOXA13 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 2095-2100. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.07.165.
- [23] WANG L N, ZHU X Q, SONG X S, *et al.* Long noncoding RNA lung cancer associated transcript 1 promotes proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by negatively regulating miR-495-3p[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7599-7609. DOI:10.1002/jcb.27099.
- [24] LI Y L, WANG X M, QIAO G D, *et al.* Up-regulated lnc-lung cancer associated transcript 1 enhances cell migration and invasion in breast cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(2): 271-278. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.08.040.
- [25] CAO W, ZHANG H F, DING X L, *et al.* The progression of pancreatic cancer cells is promoted by a long non-coding RNA LUCAT1 by activating AKT phosphorylation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 738-748. DOI: 10.26355/eurev\_202101\_24635.
- [26] ZHENG Z S, ZHAO F J, ZHU D J, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma through AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 891-904. DOI:10.1159/000491957.
- [27] ZHAO Z, XING Y, LIU Y, *et al.* Lung cancer-associated transcript 1 facilitates tumorigenesis in laryngeal squamous cell carcinoma through the targeted inhibition of miR-493[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 23: 59[2021-08-04]. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11697>. DOI: 10.3892/mmr.2020.11697.
- [28] ZHOU Q W, HOU Z B, ZUO S Y, *et al.* LUCAT1 promotes colorectal cancer tumorigenesis by targeting the ribosomal protein L40-MDM2-p53 pathway through binding with UBA52[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1194-1207. DOI:10.1111/cas.13951.
- [29] WU R L, LI L, BAI Y, *et al.* The long noncoding RNA LUCAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation by antagonizing nucleolin to regulate MYC expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 908 [2021-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33097685/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03095-4.
- [30] HUAN L, GUO T A, WU Y J, *et al.* Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 11[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971890/>. DOI: 10.1186/s12943-019-1122-z.
- [31] LOU Y, YU Y, XU X L, *et al.* Long non-coding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by inhibiting ANXA2 phosphorylation in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1873-1884. DOI:10.1111/jcmm.14088.
- [32] KLIMCZAK-BITNER A A, KORDEK R, BITNER J, *et al.* Expression of MMP9, SERPINE1 and miR-134 as prognostic factors in esophageal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4133-4138. DOI:10.3892/ol.2016.5211.
- [33] O'BRIEN K, LOWRY M C, CORCORAN C, *et al.* miR-134 in extracellular vesicles reduces triple-negative breast cancer aggression and increases drug sensitivity[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 32774-32789. DOI:10.18632/oncotarget.5192.
- [34] WU J M, SUN Y M, ZHANG P Y, *et al.* The Fra-1-miR-134-SDS22 feedback loop amplifies ERK/JNK signaling and reduces chemosensitivity in ovarian cancer cells[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9): e2384[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059884/>. DOI:10.1038/cddis.2016.289.
- [35] GRAMANTIERI L, BAGLIONI M, FORNARI F, *et al.* LncRNAs as novel players in hepatocellular carcinoma recurrence[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(80): 35085-35099. DOI:10.18632/oncotarget.26202.
- [36] NAI Y J, PAN C, HU X T, *et al.* LncRNA LUCAT1 contributes to cell proliferation and migration in human pancreatic ductal adenocarcinoma via sponging miR-539[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2): 757-767. DOI:10.1002/cam4.2724.
- [37] CHEN Y, YU X, XU Y C, *et al.* Identification of dysregulated lncRNAs profiling and metastasis-associated lncRNAs in colorectal cancer by genome-wide analysis[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(10): 2321-2330. DOI:10.1002/cam4.1168.
- [38] MA M, L, LO LI NG F, *et al.* miR-133b inhibits colorectal cancer metastasis via lncRNA-LUCAT1[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(9): 1013-1023. DOI:10.2217/fon-2020-0420.
- [39] WANG Y, LI Z, LI W, *et al.* Prognostic significance of long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma: a meta-analysis[J/OL]. *Medicine*, 2019, 98(40): e17276[2021-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577719/>. DOI:10.1097/MD.00000000000017276.
- [40] LV C, BAI Z M, LIU Z X, *et al.* microRNA-495 suppresses human renal cell carcinoma malignancy by targeting SATB1[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(10): 1992-1999[2021-08-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656775/>.
- [41] DONG Y, CAI Y, LIU B, *et al.* HOXA13 is associated with unfavorable survival and acts as a novel oncogene in prostate carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(17): 1505-1516. DOI: 10.2217/fon-2016-0522.
- [42] QUAGLIATA L, QUINTAVALLE C, LANZAFAME M, *et al.* High expression of HOXA13 correlates with poorly differentiated hepatocellular carcinomas and modulates sorafenib response in in vitro models[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 95-105. DOI: 10.1038/labinvest.2017.107.
- [43] HAN Y, SONG C L, WANG J Y, *et al.* HOXA13 contributes to gastric carcinogenesis through DHRS2 interacting with MDM2 and confers 5-FU resistance by a p53-dependent pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(6): 722-734. DOI:10.1002/mc.22793.
- [44] SHI Q, SHEN L Y, DONG B, *et al.* Downregulation of HOXA13 sensitizes human esophageal squamous cell carcinoma to chemotherapy [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 836-846. DOI: 10.1111/1759-7714.12758.

- [45] LIU H Z, LIU G Y, PANG W W, *et al.* LncRNA LUCAT1 promotes proliferation of ovarian cancer cells by regulating miR-199a-5p expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(4): 1682-1687. DOI:10.26355/eurrev\_202002\_20342.
- [46] MUSSNICH P, ROSA R, BIANCO R, *et al.* miR-199a-5p and miR-375 affect colon cancer cell sensitivity to cetuximab by targeting PHLPP1[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(8): 1017-1026. DOI:10.1517/14728222.2015.1057569.
- [47] GUO W J, QIU Z P, WANG Z C, *et al.* miR-199a-5p is negatively associated with malignancies and regulates glycolysis and lactate production by targeting hexokinase 2 in liver cancer[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1132-1144. DOI:10.1002/hep.27929.
- [48] 李娅亨, 杨佳, 李传印. 长链非编码RNA在宫颈癌中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(4): 398-404. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.04.013.
- [49] ZHANG L, LIU S K, SONG L L, *et al.* SP1-induced up-regulation of lncRNA LUCAT1 promotes proliferation, migration and invasion of cervical cancer by sponging miR-181a[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 556-564. DOI: 10.1080/21691401.2019.1575840.
- [50] DANZA K, SILVESTRIS N, SIMONE G, *et al.* Role of miR-27a, miR-181a and miR-20b in gastric cancer hypoxia-induced chemoresistance[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(4): 400-406. DOI: 10.1080/15384047.2016.1139244.
- [51] AZUMI J, TSUBOTA T, SAKABE T, *et al.* miR-181a induces sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells through downregulation of RASSF1 expression[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(9): 1256-1262. DOI:10.1111/cas.13006.
- [52] LUO C Y, QIU J N. miR-181a inhibits cervical cancer development via downregulating GRP78[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1341-1348. DOI:10.3727/096504017X14867268787969.
- [53] KE G, LIANG L, YANG J M, *et al.* miR-181a confers resistance of cervical cancer to radiation therapy through targeting the pro-apoptotic PRKCD gene[J]. *Oncogene*, 2013, 32(25): 3019-3027. DOI:10.1038/onc.2012.323.
- [54] 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.
- [55] ZHANG S, MA F X, XIE X H, *et al.* Prognostic value of long non-coding RNAs in triple negative breast cancer[J/OL]. *Medicine*, 2020, 99(37): e21861[2021-08-04]. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021861>. DOI:10.1097/md.00000000000021861.
- [56] TULUHONG D, DUNZHU W M, WANG J J, *et al.* Prognostic value of differentially expressed lncRNAs in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2020, 30(5): 447-456. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGene Expr.2020035836.

[收稿日期] 2021-08-05

[修回日期] 2022-02-15

[本文编辑] 党瑞山