doi:10.11659/jjssx.05E020171

·综 述·

长链非编码 RNA 与肾癌肿瘤标志物的研究进展

吕东晨[1],云志中[2],黄翔华[2],乔建坤[2],马可为[2] (1.内蒙古医科大学研究生学院,内蒙古 呼和浩特 010110;2.内蒙古自治区人民医院泌尿外科,内蒙古 呼和浩特 010017)

[摘 要] 肾细胞癌是泌尿系常见的恶性肿瘤,由于缺乏早期临床表现及特异性的肿瘤标志物,患者发现时常已发生局部进展或远处转移,错过治疗的机会,预后极差。为了深入了解长链非编码 RNA (lncRNA)作为肾癌标志物的潜力,以期为肾癌的诊断及治疗提供新思路,本研究就目前肾癌肿瘤标志物在 lncRNA 领域的研究进展进行相关综述。

[关键词] 肾细胞癌;lncRNA;肿瘤标志物;泌尿系恶性肿瘤;表观遗传学

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-29

Research progress on long non-coding RNA and tumor markers of renal cell carcinoma

LYU Dong-chen[1], YUN Zhi-zhong[2], HUANG Xiang-hua[2], QIAO Jian-kun[2], MA Ke-wei[2] (1. Graduate Institute, Inner Mongolia Medical University, Huhhot Inner Mongolia 010110, China; 2. Department of Urology, Inner Mongolia People's Hospital, Huhhot Inner Mongolia 010017, China)

Abstract: Renal cell carcinoma is a common malignant tumor of the urinary system, local progression or distant metastasis in patients often has developed due to lack of early clinical manifestations and specific tumor markers, and the treatment opportunity has been missed with an extremely poor prognosis. In order to deeply understands the potential of long non-coding RNA(lncRNA) as a renal cancer marker, and provide new ideas for the diagnosis and treatment of the renal carcinoma, this study reviews the current research progress on kidney cancer tumor markers in lncRNA.

Keywords: renal cell carcinoma; lncRNA; tumor marker; malignant tumor of the urinary system; epigenetics

泌尿系统肿瘤是世界上最常见的恶性肿瘤之一,包括前列腺癌、肾细胞癌和膀胱癌。肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称肾癌,在泌尿系统肿瘤中其发病率居第三位,但恶性程度最高[1-2]。据美国 2016 年的统计数据,新发现 62 700 例肾癌患者,病死率为 3%[3];在我国发现肾癌患者 6 800 例,占世界发病例数的 20%[1]。肿瘤的出现是一个极为复杂的病理过程,影响因素众多,肾癌亦如此。表观遗传途径的失调与重构等共同参与了肾癌的发生发展[4]。尽管目前已发现了部分导致肾癌的相关信号传导途径,如 PI3K/AKT/mTOR、Wnt-β-catenin、JAK/STAT 和 VHL/HIF 等,并且涉及了肾癌相关修饰组蛋白、non-RNA 等表观遗传学领域的研究[5-6],但迄今为止,仍未发现特异性的肾癌生物标志物。因此,寻找肾癌特异性的生物学标志物、新型治疗靶点以及可靠的预后指标已成为目前肾癌研究的热点。而长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)正是目前肿瘤标志物领域的热点。因此本研究回顾肾癌相关的基因研究及 lncRNA 在肿瘤分子领域发挥的作用,从而探讨lncRNA 在肾癌中作为肿瘤标志物的机制与前景。

1 不同组织类型肾癌的遗传机制与治疗

基于最新的 2016 年世界卫生组织的肿瘤分类,肾癌分为 14 种类型[7],其中透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌及肾嫌色细胞癌占所有肾恶性肿瘤的 85% 以上。透明细胞肾细胞癌是肾最常见的恶性肿瘤,无论透明细胞有多少,都应考虑为恶性[8]。透明细胞肾细胞癌通常发生于肾单位近端小管,目前认为其主要与希佩尔-林道(von-Hippel-Lindau, VHL)基因复合体密切相关,VHL 基因复合体主要起基因修饰作用,通过稳定缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)控制氧感应,从而进一步改变遗传过程,如修饰染色质重塑复合物等[9-10]。目前发现的相关染色质重塑复合物有 PBRMl、BAPl 等[4]。同时透明细胞肾细胞癌还与染色体 3p 的丢失有关。

乳头状肾细胞癌是第二类常见的肾肿瘤,起源于近曲小管,常见于终末期肾病患者,占肾癌的 10% ~ 15%[11]。乳头状肾细胞癌还可以进一步分为Ⅰ型(嗜

[基金项目] 内蒙古自治区卫生计生科研计划项目(201703019);北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(YWJKJJHKYJJ-B17779)

[通信作者] 马可为,E-mail:mkwsr@163.com

碱性细胞)和Ⅱ型(嗜酸性细胞),除了病理学类型不同,这两种乳头状肾细胞癌的预后特征也存在差异:相比于Ⅰ型,Ⅱ型倾向于晚期阶段,其转移风险高、5 年癌症特异性生存率较低[12]。这两种亚型都存在遗传性。近年在乳头状肾细胞癌的遗传学方面也有发现:Ⅰ型相关的原因为 MET 突变,而Ⅱ型则以细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A(CDKN2A)沉默及 SETD2 突变转录因子 E3(TFE3)融合等为特征[13]。

肾嫌色细胞癌约占所有肾细胞癌的 5%,起源于集合管的闰细胞[12]。若不考虑散发的病例,肾嫌色细胞癌的发生与 BHD 基因(位于 17 号染色体短臂)密切相关[14]。该基因为卵泡雌激素(follicle-stimulating hormone,FSH)的编码基因,通过与 AMPK 形成复合物,进而抑制 mTOR 通路,所以当下调 FSH 时,哺乳动物靶向雷帕霉素(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路大幅度激活,最终缺氧诱导因子通路活性上调。

至今,外科手术治疗仍然是治愈肾癌的唯一手段。随着医学影像技术的不断发展、医疗器械的更新换代及外科医师的经验日益丰富,在确保肿瘤切缘阴性的目标下保留肾单位的手术开始逐步发展,最大程度地减少肾损伤,以获得更好的肾功能恢复及远期生存率;但是由于肾癌缺乏特异性临床症状,超过 1/3 的患者在诊断为肾癌时已经发展为局部进展性肾癌或远处转移肾癌;另有 20% ~40% 的患者虽然在诊断时尚处于临床局限期,但在接受肾癌根治性切除术或保留肾单位的肾部分切除术后仍继发远处转移[3]。近年来,靶向治疗不断发展,研发出了血管内皮生长因子抑制剂、哺乳动物靶向雷帕霉素抑制剂等药物,然而用药后患者往往会出现耐药情况。因此,进一步探索肾癌发展的分子机制,寻找相关的生物标志物,对提高肾癌患者的早期诊断率和存活率具有重要意义。

2 lncRNA 的生物学功能

随着高通量测序技术的迅猛发展,有研究发现人类基因组中 80% 的基因是要进行转录的,但其中只有 1% ~2% 是蛋白质编码基因,剩余基因组大部分的转录产物是非编码 RNA[15]。目前在肾癌及其他肿瘤的研究中,一种新发现的 lncRNA 被广泛重视[16]。lncRNA调控肿瘤细胞的分子机制主要包括:调节基因组稳定性、介导转录后调节、参与蛋白质修饰和锚定、编码功能性微肽、加强细胞间通讯,从而实现对肿瘤细胞的干细胞性、增殖、迁移、耐药等恶性表型的影响。

基因的稳定性仰赖于 lncRNA 的调节,lncRNA 较大的核酸数量可作为骨架分子募集染色质修饰子,引导其到达特定的位置,同时还可以解离靶基因上染色质修饰子或者介导染色质的 3D 重构[17-18]。lncRNA 对于转录后的影响主要体现在调节 mRNA 上,形成 lncRNA-mRNA复合物可以增加 mRNA 的稳定性,既募集 RNA 结合蛋白,又可以降解 mRNA,同时 lncRNA 通过调节 mRNA 翻译的效率改变转录产物的表达量[19]。有研究着重强调了 lncRNA 在转录调控中对于 miRNA 的重要性,胞浆中的 lncRNA 通过与碱基直接配对,可形象地看成一种“海绵”,吸附内源性的 miRNA,参与 ceRNA 调节网络[20]。如在膀胱癌增殖和转移的过程中,靶基因 EZH2 的释放就是 lncRNA SPRY4-IT1 通过 ceRNA 机制完成的[21];lncRNA 还可以直接作用于蛋白质,当被作用的蛋白质是某种通路的关键蛋白时,lncRNA 便间接调控该通路的功能。这种作用的方式正如 lncRNA XIST 可以与 PRC1 复合物中的 Pc/Cbx 家族蛋白相互作用[22],从而引导 PRC1 复合物到抑制靶位点,通过表观调节影响基因的转录;也如 HULC 调节 YB-1 转录因子的磷酸化状态,从跟其结合的 mRNA 上解离,而解离的 mRNA(cyclinD1、cyclinE1、MMP3)为致癌基因,翻译过程被激活后可促进肾癌、肝癌等其他肿瘤的发生发展[23]。进一步研究发现,部分lncRNA 也有一定的编码能力,但由于只拥有小的开放读码框,其编码产物为一些功能性微肽,如能与肌质网内的 Ca_2-ATP 酶结合,则对于骨骼肌的再生和收缩有调节作用[24]。细胞外囊泡是具有脂质双分子层的球形结构,外泌体属于细胞外囊泡的一种,是细胞释放到细胞外微环境中的膜性囊泡,其内含有 miRNA、mRNA 和蛋白质等多种内容物,可由正常细胞和癌细胞分泌[25]。有研究发现,药物敏感的肾癌细胞逐渐耐药很可能是耐药表型的肾癌细胞分泌的 lncRNA 能经由外泌体传递所致[26]。细胞间可以利用 lncRNA 通讯,从而改变受体细胞的表型。

目前,关于肾癌的表观遗传学机制等研究还在不断深入,而 lncRNA 在肿瘤细胞中的重要作用也逐渐被挖掘,这也为肾癌的下一步研究提供了方向。

3 lncRNA 在肾癌中的研究进展

lncRNA 参与了肾癌的发生、生物学进展和转移。lncRNA 不仅充当了肾癌的原癌基因和抑癌基因,还调节着肾癌的多种病理过程[27],但其具体机制尚不明确,下文将从常用的研究方法、分子机制及诊断方面着重介绍 lncRNA 对肾癌治疗及预后的潜力。

近年来基因的测定分析方法不断进步,随着小样

本测序的不断发展,所有相关领域的研究人员都能参与其中,这其中最常用的实验方法为微阵列分析和小样本试验中的染色质免疫共沉淀测序(Chromatin immunoprecipitation sequencing, Chip-seq)[28]。Chip-seq 在小样本中进行测序,若发现某些 lncRNA 明显失调,则利用 qPCR 技术证明其在大样本中的意义是相同的。其中一些异常表达的 lncRNA 就可能作为诊断或预后的生物标志物[28]。全基因组测序找到的肾癌组织与癌旁组织差异较大的 lncRNA 不下 10 万个[29],然而这其中只有极少部分的 lncRNA 作用机制被阐明,大量的相关 lncRNA 的功能及作用机制需要继续研究。lncRNA 在肾癌中是否有特异性的分子机制尚不明确,目前有研究表明,这种特异性的机制可能与雄激素受体(AR)/缺氧诱导因子-2α(HIF2A)/MYC 通路有关,该通路调节缺氧反应时细胞的生长[30]。lncRNA抑制肾癌雄激素受体(lncRNA-suppressing androgen receptor in renal cell carcinoma, lncRNA-SARCC)是 AR/HIF2A/MYC 通路的关键调控因子。一方面lncRNA-SARCC 与 AR 蛋白结合使其失活,从而阻断 AR/HIF2A/MYC 信号,因此可以在 VHL 突变型肾癌中抑制低氧细胞周期的进展[31];另一方面,HIF2A 能够通过与 lncRNA-SARCC 启动子上的缺氧反应元件结合来调节转录水平上的 lncRNA-SARCC 表达。在 lncRNA-SARCC/AR 和 HIF2A 通路的复合物之间存在负反馈调节回路,这可能导致 VHL 依赖型肾癌的进展[31]。阐述 lncRNA 的作用机制并不是最终目的,找到特异性的标志物、尽早诊断肾癌是研究者们追求的目标。随着血清 lncRNA 测量技术的日益成熟,血清 lncRNA 有可能成为一种用于鉴定癌症的无侵袭性生物标志物。有研究发现,血清 lncRNA 可用于多种类型癌症的诊断,如膀胱癌[31]、肝癌[32]、宫颈癌[33]、胃癌[34]、结直肠癌[35-36]和乳腺癌[37]等,还有研究发现,CYP4A22-2/2 这种 lncRNA 的表达水平可以区分透明细胞肾细胞癌与正常肾实质细胞[38]。Wu 等[39]的研究证明,PVTl、PANDAR、PTENPl 和 1inc00963 等 5 种 lncRNAs 在肾癌患者血清中显著失调,有成为肾癌特异性标志物的潜能。目前,有很多表观调节的抑制剂用于临床试验,其作用原理主要为 lncRNA 功能丧失或功能增益、RNA 干扰技术、基因功能丧失模型或过度表达。沉默或过度表达肾癌中的 lncRNA 可能降低癌细胞的生长能力或转移能力。

3.1 HOX 反义基因间 RNA(HOX transcript antisense RNA,HOTAIR)

HOTAIR 是长度为 2.2 kb 的 lncRNA,来源于 12 号染色 LET 体[39]。HOTAIR 通过调节 EMT 参与到 Notch 途径中[40]。HOTAIR 还可以被肾癌细胞中的 miR-141 抑制功能,该功能依赖于 AgO_2 存在[41]。有研究发现,当肾癌细胞敲低 HOTAIR 后其增殖和侵袭能力明显降低,出现 G0/G1 期细胞周期阻滞[42]。HOTAIR 的调控机制、DNA 甲基化、组蛋白修饰、microRNA和泛素等表观遗传过程的相互作用还需进一步研究,HOTAIR 还可以通过一些研究较多的位点(如 miR-141)间接调控,治疗靶点的潜能很大。

3.2 lncRNA H19

各类癌症、肿瘤的发生和进展都离不开癌基因 lncRNA H19,其来源于 11p155,由特定序列转录。预后较差的肾癌患者中均发现 lncRNA H19 有突变[43]。目前认为抑制 H19 可以抑制 RCC 细胞的增殖、侵袭和迁移[44]。

3.3 RCCRT1

RCCRT1 是一个近期发现的 lncRNA,有研究发现,通过 RNAi 技术敲除 RCCRT1 后可有效抑制肾癌细胞系的侵袭能力;进一步测序发现,在肾癌组织中 RCCRT1 表达明显高于癌旁组织,在高级别肾癌组织中 RCCRT1 表达最高[44]。目前,RCCRT1 被认为是肾癌的癌基因,其高表达可能预示肾癌患者的病死率较高[45]。

3.4 人类肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1)

MALAT1 也被称为核富集丰富转录物 2(NEAT2)或 MHRT,属于细胞核 lncRNA,在哺乳动物中广泛存在[45]。相比正常肾组织,MARAT1 在肾癌组织中的表达明显上调[46]。MALAT1 的过度表达与肿瘤的侵袭性呈正相关,与肾癌患者的中位生存期呈负相关。有研究显示,抑制 MALAT1 不仅能抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,还能抑制肾癌细胞的迁移和侵袭[47]。因此,抑制 MALAT1 的相关药物可能是治疗肾癌的希望。

3.5 lncRNA-SRLR 和 lncARSR

晚期肾癌一直是困扰医学界的难题,由于肿瘤细胞的广泛转移,外科手术治疗意义不大,在过去相当于给患者判了死刑。而靶向治疗药物的问世给了晚期肾癌患者生存的希望,如索拉非尼和舒尼替尼能提高晚期肾癌患者的存活率。然而,与所有靶向治疗药物相同,索拉非尼和舒尼替尼的耐药现象很快就在患者中表现出来。因此,找到耐药机制,延长药物效果一直是医学界关注的焦点。

索拉非尼是第一个在我国获批用于治疗晚期肾癌的分子靶向药物。经过不断的探索,研究者在索拉非

尼耐药的肾癌细胞中发现了一种明显上调的 lncRNA,命名为 lncRNA-SRLR[47]。lncRNA-SRLR 分子机制是 IL-6 转录上调导致 STAT3 的激活和索拉非尼耐受,lncRNA-SRLR 与 NF-κB 的结合刚好可以促进 IL-6 转录。而 STAT3 抑制剂和 IL-6 受体拮抗剂均可恢复索拉非尼的治疗作用。而且通过对 lncRNA-SRLR 分别进行基因敲除和过表达处理后,敲除基因使非应答性肾癌细胞对索拉非尼治疗敏感,而过表达的索拉非尼敏感肾癌细胞反而具有了抗性。

舒尼替尼是第二个在我国获批进入临床的肾癌靶向药物。经过对相关耐药细胞的测序发现了一个能在肾癌细胞中激活舒尼替尼抗性的 lncRNA,命名为 lncARSR。lncARSR 在舒尼替尼耐药的肾癌细胞中上调,通过靶向抑制舒尼替尼耐药肾癌细胞可恢复对舒尼替尼的敏感性[48]。还有研究表明,lncARSR 在原发性肾癌干细胞中上调,并与肾癌的预后不良有关[49]。原发性肾癌干细胞缺少 lncARSR,其自我更新、致瘤性和转移明显下降。相反,若上调 lncARSR 表达则能增强肾癌细胞的干性[27]。此外,lncARSR 可以通过外泌体向周围细胞传递其耐药性[49]。配合 lncARSR 靶向抑制剂应用舒尼替尼将成为一种治疗肾癌的趋势。

lncRNA 与肾癌的预后也密切相关。研究显示,局限性肾透明细胞癌和晚期肾透明细胞癌组织相比(正常肾组织对照),lnc ZNF180-2的表达显著上调,该研究在进行多变量 Cox 回归模型分析后认为,lnc-ZNF180-2的表达量可以作为肾透明细胞癌患者无进展生存期、肿瘤特异性生存和总生存期的独立预测因子[38]。lncRNA DRAIC 是前列腺癌从雄激素依赖型发展为去势抵抗型的调节因子之一。而 lncRNA DRAIC本身也是广泛存在于肿瘤中的抑癌序列。lncRNA DRAIC 过表达在多种恶性肿瘤中都预示着较好的预后,包括肾癌[27]。关于 lncRNA 与肾癌预后关系的相关研究较多,目前的观点主要认为异常的 lncRNA表达与总生存期、5 年生存期、无进展生存期、疾病分级和分期、复发、转移等有关。

事实上,由于肾癌成因复杂的分子机制,其治疗也从单一的靶点治疗梯队朝着序贯治疗、联合治疗发展,其中免疫检查点抑制剂将成为一个重要的环节。与通常意义上的靶向药物不同,免疫检查点抑制剂致力于破坏肾癌细胞的生存环境,使机体免疫攻击对肿瘤生效。目前市面上常见的该类药物主要有 PD-1/PD-L1 抗体(如 Nivolumab、Avelumab)与 CTLA-4(如 Ipilimumab)两种。据目前的研究分析,lncRNA 极有可能通过参与机体抗肿瘤的免疫应答而改变肿瘤微环境。有研究认为,lncRNA 可与 Toll 样受体信号通路调节的复合物发生作用,在免疫反应中发挥重要作用[50]。相信 lncRNA 与肾癌免疫检查点抑制剂的研究也会是将来的重要研究方向。

4 展望

lncRNA 是肾癌调控中的重要角色,对肾癌的产生、侵袭、转移、治疗、预后都有着十分重要的影响,既有成为未来特异性生物标志物的潜能,又可能指引肾癌的治疗发展方向,还可能预估患者病情的变化与结局。然而数以万计的肾癌 lncRNA 被鉴定出来,却只有极少部分 lncRNA 的机制被明确,且这也不意味着可以把这些研究成果直接投入临床。事实上目前对 lncRNA 的研究仍处于初级阶段,还需要大量的研究完善肾癌 lncRNA 机制网络,并且思考如何多学科联合将研究成果尽快应用于临床工作,以提高公众的健康质量,挽救更多癌症患者的生命。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132. doi: 10.3322/caac.21338.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5 - 29. doi: 10.3322/caac.21254.

[3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7 - 30. doi: 10.3322/caac.21332.

[4] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma [J]. Nature, 2013, 499(7456): 43 - 49. doi: 10.1038/nature12222.

[5] Xu Q, Krause M, Samoylenko A, et al. Wnt signaling in renal cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2016, 8(6): 57. doi: 10.3390/cancers8060057.

[6] Li M, Wang Y, Song YS, et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma: a systematic review of clinical implications (review)[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1571 - 1578. doi: 10.3892/or.2015.3799.

[7] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 who classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part a: renal, penile, and testicular tumours[J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 93 - 105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.

[8] Gilyazova IR, Klimentova EA, Bulygin KV, et al. MicroRNA-200 family expression analysis in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients [J]. Cancer Gene Ther, 2019. doi: 10.1038/s41417 - 019 - 0149 - z.

[9] Sankin A, Hakimi AA, Mikkilineni N, et al. The impact of genetic heterogeneity on biomarker development in kidney cancer assessed by multiregional sampling[J]. Cancer Med, 2014, 3(6): 1485 - 1492. doi: 10.1002/cam4.293.

[10] Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing[J]. Nat Genet, 2014, 46(3): 225 - 233. doi: 10.1038/ng.2891.

[11] Liaw BC, Mehrazin R, Baker C, et al. Management of atypical renal cell

carcinomas[J]. Curr Treat Options Oncol,2017,18(10):61. doi:10.1007/s11864-017-0501-1.

[12] Akhtar M,Al-Bozom IA,Al Hussain T. Papillary renal cell carcinoma (PRCC): an update[J]. Adv Anat Pathol,2019,26(2):124-132. doi:10.1097/PAP.0000000000000220.

[13] Cancer Genome Atlas Research Network,Linehan WM,Spellman PT,et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med,2016,374(2):135-145. doi:10.1056/NEJMoa1505917.

[14] Hasumi H,Furuya M,Tatsuno K,et al. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes[J]. Hum Mol Genet,2018,27(15):2712-2724. doi:10.1093/hmg/ddy181.

[15] Hangauer MJ,Vaughn IW,McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs[J]. PLoS Genet,2013,9(6):e1003569. doi:10.1371/journal.pgen.1003569.

[16] Schmitt AM,Chang HY. Long noncoding rnas in cancer pathways[J]. Cancer Cell,2016,29(4):452-463. doi:10.1016/j.ccell.2016.03.010.

[17] Chen Q,Cai J,Wang Q,et al. Long noncoding rna neat1,regulated by the EGFR pathway,contributes to glioblastoma progression through the WNT/β-catenin pathway by scaffolding EZH2[J]. Clin Cancer Res,2018,24(3):684-695. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0605.

[18] Jain AK,Xi Y,McCarthy R,et al. LncPRESS1 is a p53-regulated lncRNA that safeguards pluripotency by disrupting SIRT6-mediated Deacetylation of Histone H3K56[J]. Mol Cell,2016,64(5):967-981. doi:10.1016/j.molcel.2016.10.039.

[19] Zhang L,Yang Z,Trottier J,et al. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay[J]. Hepatology,2017,65(2):604-615. doi:10.1002/hep.28882.

[20] Kong Q,Zhang S,Liang C,et al. LncRNA XIST functions as a molecular sponge of miR-194-5p to regulate MAPK1 expression in hepatocellular carcinoma cell[J]. J Cell Biochem,2018,119(6):4458-4468. doi:10.1002/jcb.26540.

[21] Liu D,Li Y,Luo G,et al. LncRNA SPRY4-IT1 sponges miR-101-3p to promote proliferation and metastasis of bladder cancer cells through up-regulating EZH2[J]. Cancer Lett,2017,388:281-291. doi:10.1016/j.canlet.2016.12.005.

[22] Kung JT,Colognori D,Lee JT. Long noncoding RNAs: past,present,and future[J]. Genetics,2013,193(3):651-669. doi:10.1534/genetics.112.146704.

[23] Li D,Liu X,Zhou J,et al. Long noncoding RNA HULC modulates the phosphorylation of YB-1 through serving as a scaffold of extracellular signal-regulated kinase and YB-1 to enhance hepatocarcinogenesis[J]. Hepatology,2017,65(5):1612-1627. doi:10.1002/hep.29010.

[24] Andrews SJ,Rothnagel JA. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames[J]. Nat Rev Genet,2014,15(3):193-204. doi:10.1038/nrg3520.

[25] Anderson DM,Anderson KM,Chang CL,et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance[J]. Cell,2015,160(4):595-606. doi:10.1016/j.cell.2015.01.009.

[26] Melo SA,Sugimoto H,O'Connell JT,et al. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis[J]. Cancer Cell,2014,26(5):707-721. doi:10.1016/j.ccell.2014.09.005.

[27] 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.

[28] Li M,Wang Y,Cheng L,et al. Long non-coding RNAs in renal cell carcinoma: a systematic review and clinical implications[J]. Oncotarget,2017,8(29):48424-48435. doi:10.18632/oncotarget.17053.

[29] Liu H,Chen P,Jiang C,et al. Screening for the key lncRNA targets associated with metastasis of renal clear cell carcinoma[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(2):e2507. doi:10.1097/MD.0000000000002507.

[30] Blondeau JJ,Deng M,Syring I,et al. Identification of novel long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma[J]. Clin Epigenetics,2015,7(1):10. doi:10.1186/s13148-015-0047-7.

[31] Shi X,Xu Y,Zhang C,et al. Subpathway-LNCE: identify dysfunctional subpathways competitively regulated by lncRNAs through integrating lncRNA-mRNA expression profile and pathway topologies[J]. Oncotarget,2016,7(43):69857-69870. doi:10.18632/oncotarget.12005.

[32] Duan W,Du L,Jiang X,et al. Identification of a serum circulating lncRNA panel for the diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer[J]. Oncotarget,2016,7(48):78850-78858. doi:10.18632/oncotarget.12880.

[33] Zheng C,Hao H,Chen L,et al. Long noncoding RNAs as novel serum biomarkers for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol,2017,19(8):961-968. doi:10.1007/s12094-017-1626-1.

[34] Yang JP,Yang XJ,Xiao L,et al. Long noncoding RNA PVT1 as a novel serum biomarker for detection of cervical cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(19):3980-3986.

[35] 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. doi:10.18632/oncotarget.10107.

[36] Wang C,Yu J,Han Y,et al. Long non-coding RNAs LOC285194,RP11-462C24.1 and Nbla12061 in serum provide a new approach for distinguishing patients with colorectal cancer from healthy controls[J]. Oncotarget,2016,7(43):70769-70778. doi:10.18632/oncotarget.12220.

[37] Miao Y,Fan R,Chen L,et al. Clinical significance of long non-coding RNA MALAT1 expression in tissue and serum of breast cancer[J]. Ann Clin Lab Sci,2016,46(4):418-424.

[38] Ellinger J,Alam J,Rothenburg J,et al. The long non-coding RNA lncZNF180-2 is a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. Am J Cancer Res,2015,5(9):2799-2807.

[39] Wu Y,Wang YQ,Weng WW,et al. A serum-circulating long noncoding RNA signature can discriminate between patients with clear cell renal cell carcinoma and healthy controls[J]. Oncogenesis,2016,5(2):e192. doi:10.1038/oncsis.2015.48.

doi:10.11659/jjssx.05E020010

·临床报道·

侧卧位经腹腹腔镜肾-输尿管全段-膀胱部分袖状切除术效果分析

朱元全[1],冯 伟[1],刘孝东[2],崔庆鹏[1],田子阳[1],郑志强[1] (1.云南省第三人民医院泌尿外科,云南 昆明 650011;2.昆明医科大学第一附属医院泌尿外科,云南 昆明 650032)

[摘 要] **目的** 探讨侧卧位经腹腹腔镜肾-输尿管全段-膀胱部分袖状切除术的临床效果。**方法** 回顾性分析云南省第三人民医院2017年6月至2019年6月收治的14例侧卧位下行经腹腹腔镜肾-输尿管全段-膀胱部分袖状切除术患者的临床资料,记录患者手术时间、术中出血量、术后住院时间及并发症情况。**结果** 本研究中14例患者手术均获成功,均未出现手术并发症,手术时间为(4.5±1.3)h,术中失血量(112.5±42.2)mL,术后住院时间(9.2±5.4)d。术后病理证实肾盂癌8例,输尿管癌4例,无功能肾2例。所有患者均行膀胱造影,确认无漏尿后拔除尿管。**结论** 经腹腹腔镜下侧卧位肾-输尿管全段-膀胱部分袖状切除术安全有效,操作方便,经腹腔路径暴露充分,标本完整。

[关键词] 经腹腹腔镜;侧卧位;肾-输尿管全段-膀胱部分袖状切除

[中图分类号] R737.11;R693 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-06

Effect analysis on transabdominal laparoscopic nephroureterectomy and bladder cuff excision in lateral decubitus position

ZHU Yuan-quan[1],FENG Wei[1],LIU Xiao-dong[2],CUI Qing-peng[1],TIAN Zi-yang[1],ZHENG Zhi-qiang[1] (1.Department of Urology,Third People's Hospital of Yunnan Province,Kunming Yunnan 650011,China;2.Department of Urology,First Affiliated Hospital of Kunming Medical University,Kunming Yunnan 650032,China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of transabdominal laparoscopic nephroureterectomy and bladder cuff excision in the lateral decubitus position. **Methods** The clinical data of 14 patients who underwent transabdominal laparoscopy with nephroureterectomy and bladder cuff excision in the lateral decubitus position in the Third People's Hospital of Yunnan Province from June 2017 to June 2019

[基金项目] 国家自然科学基金(8186045);云南省应用基础研究(昆医联合专项 No:2017FE648);昆明医科大学博士基金(2015BS026)

[通信作者] 崔庆鹏,E-mail:1546945717@qq.com

[40] Rinn JL,Kertesz M,Wang JK,et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. Cell,2007,129(7):1311-1323. doi:10.1016/j.cell.2007.05.022.

[41] Lee M,Kim HJ,Kim SW,et al. The long non-coding RNA HOTAIR increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway[J]. Oncotarget,2016,7(28):44558-44571. doi:10.18632/oncotarget.10065.

[42] Chiyomaru T,Fukuhara S,Saini S,et al. Long non-coding RNA HOTAIR is targeted and regulated by miR-141 in human cancer cells[J]. J Biol Chem,2014,289(18):12550-12565. doi:10.1074/jbc.M113.488593.

[43] Wu Y,Liu J,Zheng Y,et al. Suppressed expression of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and tumourigenicity of renal carcinoma cells[J]. Tumour Biol,2014,35(12):11887-11894. doi:10.1007/s13277-014-2453-4.

[44] Wang L,Cai Y,Zhao X,et al. Down-regulated long non-coding RNA H19 inhibits carcinogenesis of renal cell carcinoma[J]. Neoplasma,2015,62(3):412-418. doi:10.4149/neo_2015_049.

[45] Song S,Wu Z,Wang C,et al. RCCRT1 is correlated with prognosis and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma[J]. Urology,2014,84(3):730.e1-730.e7. doi:10.1016/j.urology.2014.05.033.

[46] Ma XY,Wang JH,Wang JL,et al. Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA,plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells[J]. BMC Genomics,2015,16(1):676. doi:10.1186/s12864-015-1881-x.

[47] Zhang HM,Yang FQ,Chen SJ,et al. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. Tumour Biol,2015,36(4):2947-2955. doi:10.1007/s13277-014-2925-6.

[48] Xu Z,Yang F,Wei D,et al. Long noncoding RNA-SRLR elicits intrinsic sorafenib resistance via evoking IL-6/STAT3 axis in renal cell carcinoma[J]. Oncogene,2017,36(14):1965-1977. doi:10.1038/onc.2016.356.

[49] Qu L,Wu Z,Li Y,et al. A feed-forward loop between lncARSR and YAP activity promotes expansion of renal tumour-initiating cells[J]. Nat Commun,2016,7:12692. doi:10.1038/ncomms12692.

[50] Sakurai K,Reon BJ,Anaya J,et al. The lncRNA DRAIC/PCAT29 locus constitutes a tumor-suppressive nexus[J]. Mol Cancer Res,2015,13(5):828-838. doi:10.1158/1541-7786.MCR-15-0016-T.

(编辑:左艳芳)