

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002400

LncRNA-UCA1、HMGB1/RAGE 在非小细胞肺癌中的表达和意义

牟沧浪, 杜春华, 高苏苏, 孙 威, 于 洁, 张亚楠, 于文成
(青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科, 青岛 266000)

【摘要】目的:明确长链非编码 RNA-尿路上皮癌胚抗原 1(long non-coding RNA-human urothelial carcinoma associated 1, LncRNA-UCA)、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-B1, HMGB1)、晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)、核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)p65 在人体非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织及癌旁正常组织中的表达,探究其与 NSCLC 临床特点、病理类型等的关系。**方法:**选取 2018 年 5 月至 2018 年 8 月青岛大学附属医院收治的 40 例 NSCLC 患者,采集肺癌组织及癌旁正常组织标本各 40 例。应用免疫组化法检测 10 例患者肺癌组织及正常组织中的 HMGB1、RAGE 定位及表达量。应用 Western blot 检测 12 例 NSCLC 患者的肺癌组织及正常组织中 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 蛋白的表达情况。采用 qRT-PCR 测定 40 例 NSCLC 患者肺癌组织及正常组织中 LncRNA-UCA1、HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 的 mRNA 表达量。**结果:**①免疫组化及 Western blot 检测显示, HMGB1(1459.72 ± 366.67)、NF- κ B p65(479.52 ± 265.07) 在 NSCLC 中的表达量较正常组织(847.60 ± 313.66 , 135.53 ± 109.61)明显升高($t=5.470$, $P=0.000$; $t=4.063$, $P=0.002$), RAGE(127.49 ± 43.91) 在 NSCLC 中的表达较正常组织(257.61 ± 64.84)明显降低($t=-11.461$, $P=0.000$)。②qRT-PCR 检测显示, LncRNA-UCA1(4.85 ± 2.31)、HMGB1(4.64 ± 2.10)、NF- κ B p65(4.22 ± 2.10) 在 NSCLC 中的表达较正常组织(1.00 ± 0.00 , 1.00 ± 0.00 , 1.00 ± 0.00)明显升高($t=10.521$, $P=0.000$; $t=10.949$, $P=0.000$; $t=8.273$, $P=0.000$), RAGE(0.41 ± 0.19) 在 NSCLC 中的表达较正常组织(1.00 ± 0.00)降低($t=-19.754$, $P=0.000$)。③LncRNA-UCA1、HMGB1、NF- κ B p65 的表达量在腺癌组织(2.93 ± 1.40 , 3.06 ± 1.36 , 2.17 ± 0.87)高于鳞癌组织(6.77 ± 2.22 , 6.16 ± 2.20 , 5.96 ± 2.90)($t=3.722$, $P=0.001$; $t=3.114$, $P=0.004$; $t=3.348$, $P=0.002$), 大于 3 cm 肿瘤组织(6.70 ± 2.14 , 6.28 ± 1.80 , 6.07 ± 2.17)高于不足 3 cm 肿瘤组织(3.11 ± 1.40 , 3.21 ± 1.43 , 2.28 ± 0.86)($t=-5.367$, $P=0.000$; $t=-5.181$, $P=0.000$; $t=-5.623$, $P=0.000$), 有淋巴结转移癌组织(6.38 ± 2.25 , 6.04 ± 2.25 , 5.72 ± 2.81)高于无淋巴结转移癌组织(2.70 ± 1.30 , 3.23 ± 1.38 , 2.24 ± 0.92)($t=2.377$, $P=0.023$; $t=2.404$, $P=0.021$; $t=2.410$, $P=0.021$), 而 RAGE 的表达量在腺癌组织(0.54 ± 0.18)低于鳞癌组织(0.28 ± 0.12)($t=-3.049$, $P=0.004$), 大于 3 cm 肿瘤组织(0.28 ± 0.11)低于不足 3 cm 肿瘤组织(0.54 ± 0.18)($t=3.870$, $P=0.000$), 有淋巴结转移癌组织(0.27 ± 0.11)低于无淋巴结转移癌组织(0.52 ± 0.18)($t=-2.541$, $P=0.015$)。④Pearson 相关性分析表明, 在 NSCLC 患者的癌组织中, HMGB1 与 LncRNA-UCA1、NF- κ B p65 表达呈正相关($r=0.754$, $P=0.000$; $r=0.704$, $P=0.000$), RAGE 与 HMGB1、NF- κ B p65 表达呈负相关($r=-0.689$, $P=0.000$; $r=0.704$, $P=0.000$)。 **结论:** LncRNA-UCA1 的高表达与 NSCLC 的发生发展有关; LncRNA-UCA1 可能在影响 HMGB1/RAGE 表达及 NF- κ B 通路中发挥作用。

【关键词】肺癌;长链非编码 RNA-尿路上皮癌胚抗原 1;高迁移率族蛋白 B1;晚期糖基化终末产物受体;NF- κ B 信号通路

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-06-13

Expression and significance of LncRNA-UCA1, HMGB1/RAGE in non-small cell lung cancer

Mou Canglang, Du Chunhua, Gao Susu, Sun Wei, Yu Jie, Zhang Yanan, Yu Wencheng

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University)

【Abstract】Objective: To clarify the expression of long non-coding RNA-Human urothelial carcinoma associated 1(LncRNA-UCA), high mobility group box-B1(HMGB1), receptor for advanced glycation end-products(RAGE) and nuclear factor kappa-B(NF- κ B) p65 in human non-small cell lung cancer(NSCLC) tissues and normal tissues, and to explore its relationship with the clinical features and pathological types of NSCLC. **Methods:** Forty patients with NSCLC admitted to our hospital from May 2018 to August 2018

作者介绍: 牟沧浪, Email: moucanglang@163.com,

研究方向: 肺癌、肺纤维化。

通信作者: 于文成, Email: qdyuwencheng@163.com。

基金项目: 青岛市市南区科技计划资助项目(编号: 2016-3-047-YY)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200330.1015.002.html>

(2020-03-30)

were enrolled. Cancer tissues and adjacent normal tissues of 40 patients were respectively collected. The expression of HMGB1 and RAGE in cancer tissues and normal tissues 10 patients were detected by immunohistochemistry. The expression of HMGB1, RAGE, NF- κ B p65 protein in cancer tissues and normal tissues of 12 patients was detected by Western blot. The

mRNA expression of LncRNA-UCA1, HMGB1, RAGE and NF- κ B p65 in cancer tissues and normal tissues of 40 patients were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). **Results:** Immunohistochemistry and Western blot analysis showed that expression of HMGB1 (1459.72 ± 366.67) and NF- κ B p65 (479.52 ± 265.07) in the NSCLC tissues was significantly higher than that in the adjacent normal tissues (847.60 ± 313.66 , 135.53 ± 109.61) ($t=5.470$, $P=0.000$; $t=4.063$, $P=0.002$), while expression of RAGE (127.49 ± 43.91) in the NSCLC tissues was significantly lower than that in the adjacent normal tissues (257.61 ± 64.84) ($t=-11.461$, $P=0.000$). The qRT-PCR detection showed that expression of LncRNA-UCA1 (4.85 ± 2.31), HMGB1 (4.64 ± 2.10) and NF- κ B p65 (4.22 ± 2.10) in the NSCLC tissues was significantly higher than that in the adjacent normal tissues (1.00 ± 0.00), while expression of RAGE (0.41 ± 0.19) in the NSCLC tissues was significantly lower than that in the adjacent normal tissues (1.00 ± 0.00) ($t=-19.754$, $P=0.000$). The expression of LncRNA-UCA1, HMGB1 and NF- κ B p65 in the adenocarcinoma (2.93 ± 1.40 , 3.06 ± 1.36 , 2.17 ± 0.87) was higher than that in the squamous cell carcinoma (6.77 ± 2.22 , 6.16 ± 2.20 , 5.96 ± 2.90) ($t=3.722$, $P=0.001$; $t=3.114$, $P=0.004$; $t=3.348$, $P=0.002$), in the cancer tissue more than 3 cm (6.70 ± 2.14 , 6.28 ± 1.80 , 6.07 ± 2.17) was higher than that in tissues less than 3 cm (3.11 ± 1.40 , 3.21 ± 1.43 , 2.28 ± 0.86) ($t=-5.367$, $P=0.000$; $t=-5.181$, $P=0.000$; $t=-5.623$, $P=0.000$), and in cancer tissues with lymph node metastasis (6.38 ± 2.25 , 6.04 ± 2.25 , 5.72 ± 2.81) was higher than that in cancer tissues without lymph node metastasis (2.70 ± 1.30 , 3.23 ± 1.38 , 2.24 ± 0.92) ($t=2.377$, $P=0.023$; $t=2.404$, $P=0.021$; $t=2.410$, $P=0.021$). The expression of RAGE in adenocarcinoma tissues (0.54 ± 0.18) was lower than that in squamous cell carcinoma tissues (0.28 ± 0.12) ($t=-3.049$, $P=0.004$), in tumor tissues more than 3 cm (0.28 ± 0.11) was lower than that in tumor tissues less than 3 cm (0.54 ± 0.18) ($t=3.870$, $P=0.000$), and in cancer tissues with lymph node metastasis (0.27 ± 0.11) was lower than that in cancer tissues without lymph node metastasis (0.52 ± 0.18) ($t=-2.541$, $P=0.015$). Pearson correlation analysis showed that in cancer tissues of patients with NSCLC, HMGB1 was positively correlated with expression of LncRNA-UCA1 and NF- κ B p65 ($r=0.754$, $P=0.000$; $r=0.704$, $P=0.000$), while RAGE was negatively correlated with expression of HMGB1 and NF- κ B p65 ($r=-0.689$, $P=0.000$; $r=0.704$, $P=0.000$). **Conclusion:** The high expression of LncRNA-UCA1 is related to the occurrence and development of NSCLC; LncRNA-UCA1 may play a role in influencing HMGB1/RAGE expression and NF- κ B pathway.

[Key words] lung cancer; long non-coding RNA-human urothelial carcinoma associated 1; high mobility group box-B1; receptor for advanced glycation end-products; NF- κ B signaling pathway

肺癌是目前全球最为多见的恶性肿瘤之一,其年轻化、发病率与病死率呈上升趋势^[1]。在我国男性中发病率占有所有恶性肿瘤的首位,也是导致男性恶性肿瘤死亡的首要原因;女性中发病率居第2位,病死率居第1位^[1-3]。研究表明,非编码长链RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)异常表达可以促进或抑制肿瘤发展, LncRNA-UCA1(long non-coding RNA-human urothelial carcinoma associated 1)是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的致癌lncRNA,其上调与细胞侵袭相关。还有研究表示LncRNA-UCA1可通过miR-193a上调高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-B1, HMGB1)的表达^[4],而HMGB1可与RAGE结合激活核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路^[5],在肿瘤侵袭和转移中起重要作用。在肺癌中,RAGE的过表达对肿瘤细胞增殖有一定抑制作用,低表达可以促进肿瘤细胞增殖^[6-7]。本研究旨在分析非小细胞肺癌组织及癌旁正常组织中的LncRNA-UCA1、HMGB1、晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、NF- κ B p65表达情况,并探讨其与临床病理参数的关系,为临床治疗寻求新靶点提供依据。

1 资料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 临床标本 选取青岛大学附属医院市南院区、黄岛院区胸外科2018年5月至2018年8行肺叶切除手术的新鲜标本40例,术后行病理诊断证实为NSCLC,标本为每例患者的肺癌组织及对应的癌旁正常肺组织(距癌灶边缘5 cm)。患者对此实验知情并同意,医院伦理委员会对本研究予以批准。纳入研究的病例分期按照第八版国际肺癌TNM分期标准进行,Ⅰ期(ⅠA1+ⅠA2+ⅠA3)18例,Ⅱ期(ⅡA+ⅡB)19例,ⅢA期3例,其中男性患者24人,女性患者16例,年龄分布为51~81岁,平均年龄60岁。根据临床病理分期将40例患者分为2组(Ⅰ期18例,Ⅱ、Ⅲ期共22例),按病理类型分为2组(腺癌26例,鳞癌14例),按分化程度分为3组(低分化16例,中分化9例,高分化15例),按肿瘤大小分为2组(≤ 3 cm, 24例; > 3 cm, 16例)。

1.1.2 主要试剂 Anti-RAGE(赛尔生物,天津), Anti-HMGB1(赛尔生物,天津), Anti-p65(赛尔生物,天津),用HRP标记亲和纯化山羊抗兔IgG二抗(赛尔生物,天津), DAB显色试剂盒(中杉金桥,北京),苏木素染液(Beyotime,上海),M-MLV逆转录酶(Takara,日本),RNA酶抑制剂(Takara,日本),SYBR Premix Ex Taq试剂盒(Takara,日本)。

1.2 主要实验方法

1.2.1 免疫组化检测 10 例患者肺癌组织及正常组织中的 HMGB1、RAGE 表达 将取出的新鲜肺癌组织和邻近的正常组织于 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片、脱蜡、水化、抗原煮沸热修复,滴加适量正常山羊血清封闭液至切片上,室温孵育 20 min。分别滴加一抗,4℃过夜。次日取出后置于室温 1 h,PBS 冲洗 5 min×3 次,滴加 HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗,室温孵育 20 min 后,PBS 冲洗 5 min×3 次,按照 DAB 显色试剂盒操作说明进行显色,充分水洗,苏木素复染,分化、脱水、透明、中性树胶封片,放大倍数为 200×,于显微镜下观察阳性细胞种类及表达情况,各取 3 个视野拍照。

1.2.2 Western blot 检测 12 例肺癌组织及正常组织中的 HMGB1、RAGE、NF-κB p65 表达情况 RIPA 裂解液提取组织蛋白,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,湿转法转移至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉封闭 2 h,分别加入特异性一抗 4℃过夜,再用 HRP 标记山羊抗兔 IgG 二抗于 37℃下室温孵育 1 h。采用 LabWorks™ 凝胶成像及分析系统进行摄像。

1.2.3 qRT-PCR 检测 40 例肺癌组织及正常组织中的 lncRNA-UCA1、HMGB1 mRNA、RAGE mRNA、NF-κB p65 mRNA 表达情况 按 Trizol 法提取组织总 RNA,逆转录得到 cDNA。循环参数为:94℃ 4 min,94℃ 30 s,56℃ 30 s,72℃ 30 s,共 40 个循环。目的基因扩增产物的相对含量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。 β -actin 作为内参。PCR 引物如下:HMGB1 上游引物:5'-

CATTGGTGATGTTGCCGAAGA-3',下游引物:5'-CAGCCTT-GACAACTCCCT-3';RAGE 上游引物:5'-GAACCGTAACC-CTGACCTG-3',下游引物:5'-GCCTTTGCCACAAGATGAC-3';p65 上游引物:5'-GGACTACGACCTGAATGC-3',下游引物:5'-CACGATTGTCAAAGATGG-3';UCA1 上游引物:5'-TCCAGAGGAACGGATGAA-3',下游引物:5'-CCAGTGCA-GGGTCCGAGGT-3'; β -actin 上游引物:5'-CGTGACATT-AAGGAGAAGCTG-3',下游引物:5'-CTAGAAGCATTTGCG-GTGGAC-3'。所有实验均重复 3 次。

1.3 统计学处理

应用 GraphPad Prism 6 统计学软件对实验数据进行作图,对实验数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。各组计量资料均符合或近似符合正态分布,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组样本间用 t 检验进行比较,两变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 免疫组化染色检测

免疫组化检测 10 例患者肺癌组织及正常组织中的 HMGB1、RAGE 表达结果显示,在 NSCLC 中,HMGB1 表达量高于正常组织,RAGE 表达量低于正常组织(图 1)。

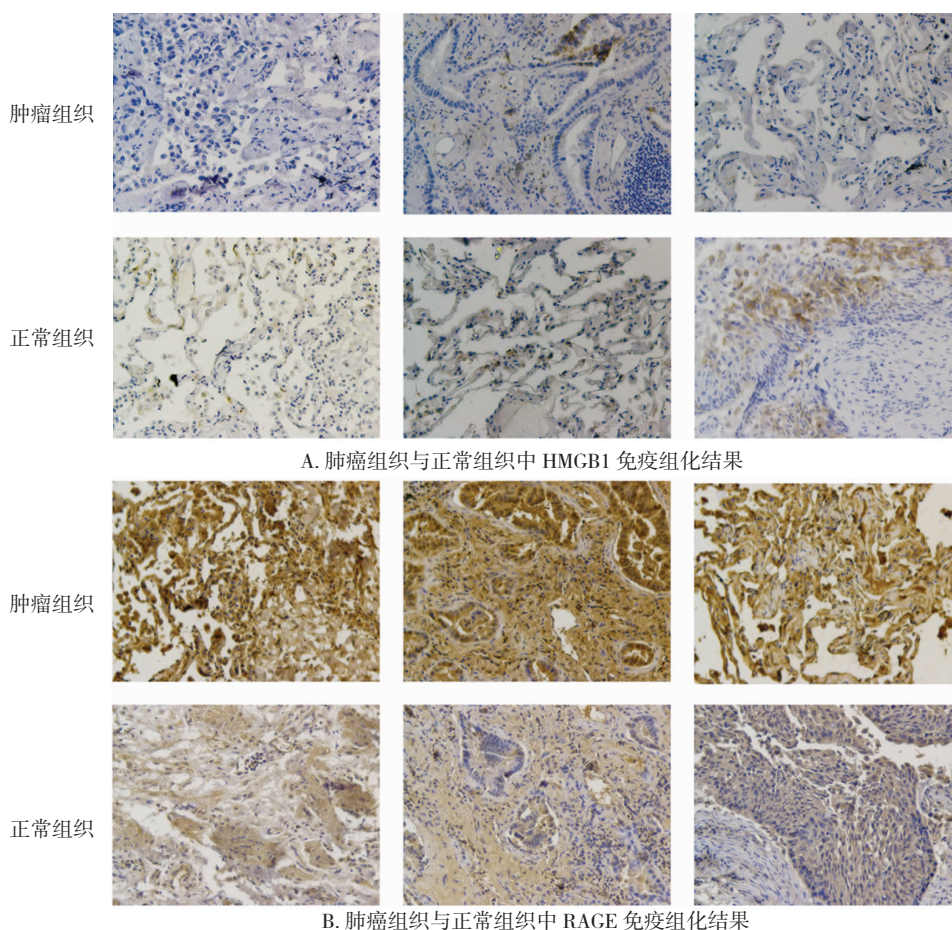


图 1 免疫组化检测 2 种组织中 HMGB1、RAGE 的表达

2.2 Western blot 检测

Western blot 检测 12 例肺癌组织及正常组织中的 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 表达结果显示, HMGB1、NF- κ B p65 在肺癌组织中表达量明显增高, RAGE 在肺癌组织中的表达量较正常组织明显降低(表 1、图 2)。

表 1 Western blot 检测 2 种组织中的 HMGB1、RAGE、

NF- κ B p65 表达 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

指标	肺癌组织	正常组织	t 值	P 值
HMGB1	1459.72 $\pm$ 366.67	847.60 $\pm$ 313.66	5.470	0.000
RAGE	127.49 $\pm$ 43.91	257.61 $\pm$ 64.84	-11.461	0.000
NF- κ B p65	479.52 $\pm$ 265.07	135.53 $\pm$ 109.61	4.063	0.002

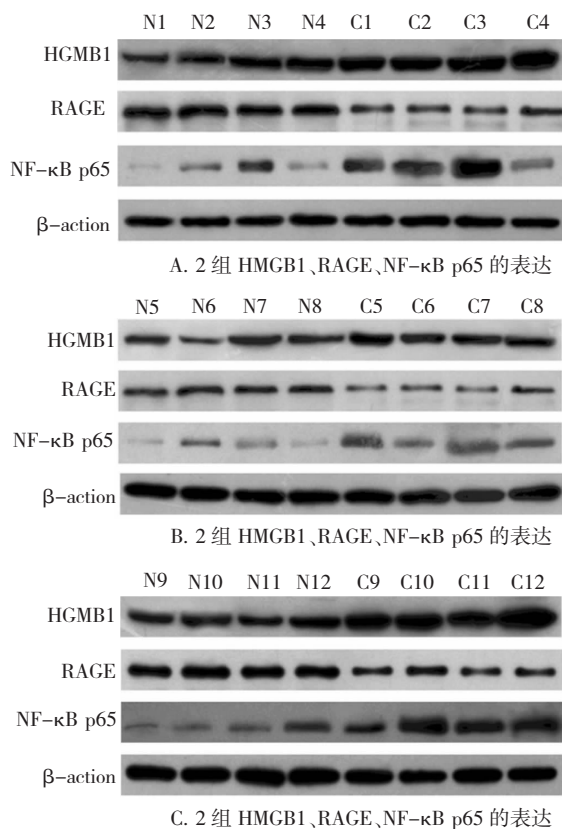


图 2 Western blot 检测 2 种组织中的 HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 表达 ($n=12$)

2.3 lncRNA-UCA1、HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 在肺癌组织及正常组织中的表达

qRT-PCR 检测显示, lncRNA-UCA1、HMGB1、NF- κ B p65 在肺癌组织中的表达较正常组织明显升高, RAGE 在肺癌组织中的表达明显降低($P<0.05$)(表 2、图 3)。

表 2 lncRNA-UCA1、HMGB1 mRNA、RAGE mRNA、NF- κ B p65 mRNA 在 2 种组织中的表达水平 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

指标	肺癌组织	正常组织	t 值	P 值
UCA1	4.85 $\pm$ 2.31	1.00 $\pm$ 0.00	10.521	0.000
HMGB1	4.64 $\pm$ 2.10	1.00 $\pm$ 0.00	10.949	0.000
RAGE	0.40 $\pm$ 0.19	1.00 $\pm$ 0.00	-19.754	0.000
NF- κ B p65	4.13 $\pm$ 2.39	1.00 $\pm$ 0.00	8.273	0.000

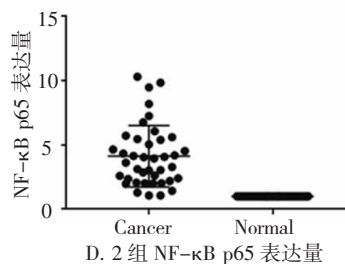
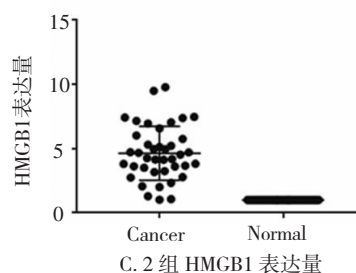
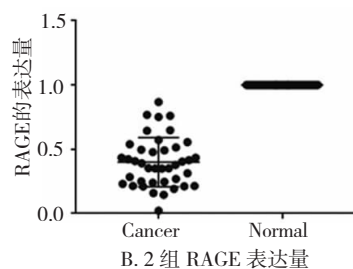
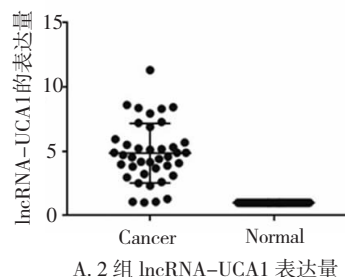


图 3 2 种组织中的 lncRNA-UCA1、HMGB1 mRNA、RAGE mRNA、NF- κ B p65 mRNA 表达 ($n=40$)

2.4 lncRNA-UCA1、HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 与 NSCLC 患者临床特征及病理之间的关系

lncRNA-UCA1、HMGB1、NF- κ B p65 的高表达与非小细胞肺癌的分化程度、肿瘤大小、淋巴结转移有关,并且三者在鳞癌中表达高于腺癌;而 RAGE 的表达恰恰相反,并且在鳞癌表达中低于腺癌;而年龄因素及吸烟史对于 lncRNA-UCA1、RAGE、HMGB1、NF- κ B p65 在肺癌中的表达则无影响(表 3、表 4)。

2.5 lncRNA-UCA1、HMGB1、RAGE、NF- κ B p65 在 NSCLC 癌组织中表达的相关性分析

在 40 例肺癌组织中, lncRNA-UCA1 与 HMGB1 表达呈正相关($r=0.754, P=0.000$), HMGB1 与 RAGE 表达呈负相关($r=-0.689, P=0.000$), RAGE 与 NF- κ B p65 表达呈负相关($r=-0.690, P=0.000$), HMGB1 与 NF- κ B p65 表达呈正相关($r=0.704, P=0.000$)(图 4)。

表 3 lncRNA-UCA1、NF- κ B p65 mRNA 表达与非小细胞肺癌患者临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

指标	例数	lncRNA-UCA1	t 值	P 值	NF- κ B p65 mRNA	t 值	P 值
年龄/岁			-1.278	0.209		-0.956	0.345
<65	29	2.38 $\pm$ 1.13			1.96 $\pm$ 0.59		
≥ 65	11	5.61 $\pm$ 1.62			4.71 $\pm$ 2.44		
肿瘤大小/cm			-5.367	0.000		-5.623	0.000
≤ 3	24	3.11 $\pm$ 1.40			2.28 $\pm$ 0.86		
> 3	16	6.70 $\pm$ 2.14			6.07 $\pm$ 2.17		
组织学分类			3.722	0.001		3.348	0.002
腺癌	26	2.93 $\pm$ 1.40			2.17 $\pm$ 0.87		
鳞癌	14	6.77 $\pm$ 2.22			5.96 $\pm$ 2.90		
淋巴结转移			2.377	0.023		2.410	0.021
无	31	2.70 $\pm$ 1.30			2.24 $\pm$ 0.92		
有	9	6.38 $\pm$ 2.25			5.72 $\pm$ 2.81		
吸烟史			1.159	0.154		1.162	0.252
无	23	3.71 $\pm$ 1.51			3.41 $\pm$ 1.62		
有	17	5.34 $\pm$ 2.31			4.64 $\pm$ 2.49		

表 4 HMGB1 mRNA、RAGE mRNA 表达与非小细胞肺癌患者临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

指标	例数	HMGB1 mRNA	t 值	P 值	RAGE mRNA	t 值	P 值
年龄/岁			0.042	0.967		1.551	0.129
<65	29	3.11 $\pm$ 1.33			0.57 $\pm$ 0.16		
≥ 65	11	4.62 $\pm$ 1.76			0.32 $\pm$ 0.16		
肿瘤大小/cm			-5.181	0.000		3.870	0.000
≤ 3	24	3.21 $\pm$ 1.43			0.54 $\pm$ 0.18		
> 3	16	6.28 $\pm$ 1.80			0.28 $\pm$ 0.11		
组织学分类			3.114	0.004		-3.049	0.004
腺癌	26	3.06 $\pm$ 1.36			0.54 $\pm$ 0.18		
鳞癌	14	6.16 $\pm$ 2.20			0.28 $\pm$ 0.12		
淋巴结转移			2.404	0.021		-2.541	0.015
无	31	3.23 $\pm$ 1.38			0.52 $\pm$ 0.18		
有	9	6.04 $\pm$ 2.25			0.27 $\pm$ 0.11		
吸烟史			0.594	0.556		-1.659	0.105
无	23	3.91 $\pm$ 2.06			0.51 $\pm$ 0.18		
有	17	4.87 $\pm$ 1.93			0.34 $\pm$ 0.16		

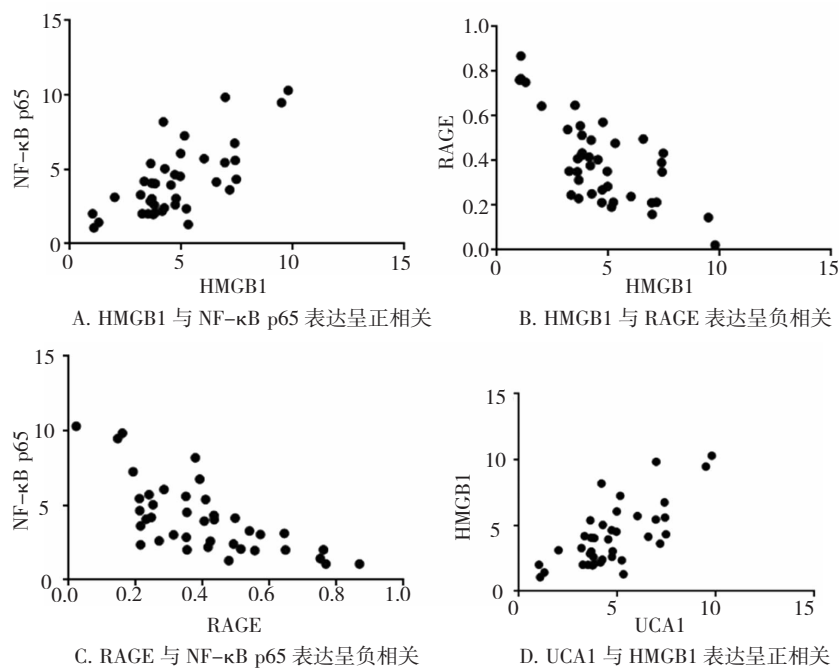


图 4 各因子 mRNA 在肺癌组织的表达相关性

3 讨论

Hanahan D 和 Weinberg RA^[8]将癌症的特征概括为生长信号自给自足、对抗生长信号不敏感、逃避凋亡、无限复制潜能、持续血管生成和组织侵袭和转移、重新规划能量代谢、逃避免疫反应、基因组不稳定和突变,以及促肿瘤炎症。因此,癌症治疗的目的是控制和扭转癌症的这些特征。然而,癌症发生和进展的要素和机制复杂。Nie W 等^[4]在 2015 年研究表明,lncRNA-UCA1 与 miR-193a 结合从而调控 ERBB4(表皮生长因子受体超家族的一员)表达,促进 NSCLC 细胞的生长和转移。Luo J 等^[5]研究表明 UCA1/miR193a/HMGB1 通路可能影响肺癌细胞的增殖和迁移,HMGB1 表达的调控在肺癌中发挥重要作用,并参与 UCA1 和 miR193a 的功能。本研究通过 qRT-PCR 发现 lncRNA-UCA1、HMGB1 mRNA 在肺癌组织中表达较正常组织明显升高,在低分化时明显高于高分化,肿瘤体积大明显高于肿瘤体积小,出现淋巴结转移明显高于无淋巴结转移,鳞癌中表达高于腺癌。随着 lncRNA 越来越受到重视,研究表明 lncRNA 在包括癌症在内的各种疾病中发挥重要作用。异常表达的 lncRNA 与肿瘤的生长、发展、进展和转移密切相关^[10-11]。这些研究提示 lncRNA 在癌症诊断、预后和治疗中具有重要潜力^[12-13]。

细胞外的 HMGB1 与其受体结合,主要受体为 RAGE。大量研究表明 RAGE 是 HMGB1 诱导的多种生理和病理过程所必需的^[14-15]。近年来,HMGB1/RAGE 信号轴已成为癌症的重要潜在靶点^[16-17]。HMGB1 与 RAGE 结合后进一步激活 NF- κ B 信号通路^[18-19],调节与肿瘤转移有关的 ICAM-1、VCAM-1、MMPs (MMP-9)等基因表达,诱导 VEGF 的表达等激活癌细胞的生长、转移与侵袭等^[20]。本研究结果显示 RAGE 的表达在低分化时明显低于高分化,肿瘤体积大时明显低于肿瘤体积小,有淋巴结转移低于未发生淋巴结转移的,鳞癌中低于腺癌中。

推测 lncRNA-UCA1 可以通过 HMGB1/RAGE 信号轴作用于 NF- κ B 通路,影响非小细胞肺癌的发生、转移等。但目前 lncRNA-UCA1 与 HMGB1/RAGE 的具体分子机制研究还不够清楚,有待进一步实验研究及验证。

综上所述,本研究验证了非小细胞肺癌组织中 lncRNA-UCA1、HMGB1、NF- κ B p65 及 RAGE 的表达关系,为肺癌的早期诊断及分子机制研究提供了新的思路。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [3] 李博, 王安辉. 女性肺癌危险因素研究进展[J]. 医学综述, 2019, 26(18): 3611-3616.
- [4] Nie W, Ge HJ, Yang XQ, et al. lncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p[J]. Cancer Lett, 2016, 371(1): 99-106.
- [5] Luo J, Chen J, Li H, et al. lncRNA UCA1 promotes the invasion and EMT of bladder cancer cells by regulating the miR-143/HMGB1 pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5556-5562.
- [6] Ahmad S, Khan H, Siddiqui Z, et al. AGEs, RAGEs and s-RAGE; friend or foe for cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 49: 44-55.
- [7] 吕翠, 刘洪娟, 刘晓丽, 等. 晚期糖基化终末产物受体及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4): 452-456.
- [8] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [9] Li CH, Chen Y. Insight into the role of long noncoding RNA in cancer development and progression[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2016, 326: 33-65.
- [10] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463.
- [11] Qi P, Zhou XY, Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives[J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 39.
- [12] Yang Z, Li X, Yang Y, et al. Long noncoding RNAs in the progression, metastasis, and prognosis of osteosarcoma[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2389.
- [13] Tesarova P, Kalousova M, Zima T, et al. HMGB1, S100 proteins and other RAGE ligands in cancer—markers, mediators and putative therapeutic targets[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(1): 1-10.
- [14] Palanissami G, Paul SFD. RAGE and its ligands: molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer—a review[J]. Horm Cancer, 2018, 9(5): 295-325.
- [15] 刘嘉. HMGB1 与恶性肿瘤之间的相关性研究进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(28): 3702-3704.
- [16] Weng L, Guo L, Vachani A, et al. Quantification of serum high mobility group box 1 by liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry: implications for its role in immunity, inflammation, and cancer[J]. Anal Chem, 2018, 90(12): 7552-7560.
- [17] Somensi N, Brum PO, de Miranda RV, et al. Extracellular HSP70 activates ERK1/2, NF- κ B and pro-inflammatory gene transcription through binding with RAGE in A549 human lung cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(6): 2507-2522.
- [18] Li J, Kong X, Jiang S, et al. miR-627/HMGB1/NF- κ B regulatory loop modulates TGF- β 1-induced pulmonary fibrosis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2983-2993.
- [19] Zhang J, Shao S, Han D, et al. High mobility group box 1 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer PC3 cells via the RAGE/NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 659-671.
- [20] Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances[J]. Sensors, 2018, 18(10): E3249.

(责任编辑: 冉明会)