

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 021

综述

长链非编码 RNA Linc00467 在肿瘤中的作用研究进展

张文青, 何迎春综述 王贤文审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81973914); 湖南省自然科学基金(211087758015); 湖南省教育厅资助项目(22A0254, 21B0358, 21C0241); 湖南省中医药管理局资助项目(D2022105); 湖南省卫计委项目(202207015643); 湖南中医药大学中医学一流学科资助项目(22JBZ011)

作者单位: 410007 长沙, 湖南中医药大学第一中医临床学院(张文青、王贤文); 410208 长沙, 湖南中医药大学(张文青、何迎春、王贤文); 410125 长沙, 中医药防治耳鼻喉疾病湖南省重点实验室/湖南省中医药防治耳鼻喉疾病与视功能保护工程技术研究中心(何迎春、王贤文)

通信作者: 王贤文, E-mail: zhuangzhilinyun@163.com

【摘要】 长链非编码 RNA(lncRNA) 是一类转录本长度大于 200 nt 的不编码蛋白质的 RNA 分子, 其在肿瘤发展过程中的作用目前正被广泛研究。lncRNA Linc00467 是一种新发现的 lncRNA, 且已被证实实在肝癌、胃癌、肺癌、结直肠癌等多种肿瘤中均有异常表达。其可调节肿瘤细胞的恶性进程, 并影响患者的生存及预后, 是与多种恶性肿瘤相关的癌基因。笔者结合目前已有报道, 对 Linc00467 在恶性肿瘤中的作用及其机制研究进展作一综述, 以期对 Linc00467 更全面的研究提供帮助。

【关键词】 Linc00467; 长链非编码 RNA; 肿瘤; 研究进展

【中图分类号】 R730 **【文献标识码】** A

Research progress of Linc00467 in tumors Zhang Wenqing*, He Yingchun, Wang Xianwen. * First Clinical College of Chinese Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410208, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81973914); Natural Science Foundation of Hunan Province (211087758015); Education Department of Hunan Province (22A0254, 21B0358, 21C0241); Project of Hunan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (D2022105); Hunan Provincial Health Commission Project (202207015643); First Class Discipline of Traditional Chinese Medicine of Hunan University of Traditional Chinese Medicine (22JBZ011)

Corresponding author: Wang Xianwen, E-mail: zhuangzhilinyun@163.com

【Abstract】 Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of RNA molecule with transcript length greater than 200 nt, which does not code for protein. Its role in the development of tumor has been widely studied. LncRNA Linc00467 is a newly discovered lncRNA, and it has been confirmed that it has abnormal expression in liver cancer, stomach cancer, lung cancer, colorectal cancer and other tumors. It can regulate the malignant process of tumor cells and affect the survival and prognosis of patients. It is an oncogene related to many malignant tumors. Combined with the existing reports, the author reviewed the research progress of the role and mechanism of Linc00467 in malignant tumors, in order to provide help for the more comprehensive research of Linc00467.

【Key words】 Linc00467; Long non-coding RNA; Tumor; Research progress

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一种新型低编码潜能的、长度超过 200 个核苷酸的内源性 RNA, 与调控肿瘤细胞增殖、转移以及免疫监视等多种生物学功能相关, 其可在转录水平或转录后影响基因的表达, 进而影响肿瘤细胞的恶性过程^[1]。Linc00467 是一种新发现的 lncRNA, 在多种肿瘤中呈异常高表达, 并广泛参与肿瘤的增殖、转移和耐药^[2-3]。其对肿瘤发生发展具有明显促进作用。但调控机制和研究现状尚未有明确的概括和总结。因此, 文章对 Linc00467 在人体恶性肿瘤中的作用及其机制研究进展进行综述, 以期对其有更

全面深入的了解。

1 Linc00467 概述

Linc00467 是一种新发现的 lncRNA, 位于 1q32.3, 有 4 个转录本, 全长 3 508 bp^[4]。作为竞争性内源 RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA), Linc00467 可通过与某些 miRNA 的竞争性抑制, 调节下游靶向编码基因, 形成 Linc00467—miRNA—mRNA 的调控轴, 通过调控 p53、NF- κ B、EZH2 等重要信号通路分子^[2,5-6], Linc00467 对肿瘤发生发展具有明显促进作用。除此之外, Linc00467 通过调控相关分子广泛参与基因修复、铁

死亡、EMT, 肿瘤免疫、泛素化、甲基化以及能量代谢过程^[6-12], 对多种肿瘤细胞具有相当程度的促癌作用。Linc00467 有望成为肿瘤诊断、治疗和预后的新型生物标志物。

2 Linc00467 在肿瘤中的作用机制

2.1 作为 ceRNA 调控 miRNA

miRNA 是一类由内源基因编码的非编码 RNA 分子, 其可以与 mRNA 的 3' UTR 相互作用使 mRNA 去甲基化和失稳。作为 ceRNA, Linc00467 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。多项研究结果表明, Linc00467 可以作为 ceRNA 在不同的肿瘤中调控不同的 miRNA 及其靶基因参与肿瘤恶性进程, 见表 1。

除作为 ceRNA 调控 miRNAs(如 miR-217) 外, Linc00467 还可作为“分子诱饵”和引导型 lncRNA 直接结合 NF- κ B-p65 mRNA 以及 NF- κ B-p65 蛋白, 通过促进 NF- κ B-p65 的核易位来激活 NF- κ B 信号通路^[2]。总之, Linc00467 通过对特定蛋白、miRNAs 及其靶基因的调控, 对肿瘤细胞的恶性过程具有重要作用。

2.2 维持肿瘤细胞增殖

细胞不受控制的增殖, 是肿瘤发生发展过程中的核心要素。研究发现, Linc00467 在诸多肿瘤中均存在高表达, 并可明显地促进肿瘤细胞的恶性增殖过程。高表达的 Linc00467 可通过促进整合蛋白 β 3 (recombinant integrin beta 3, ITGB3) 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达, 同时抑制 caspase-3 表达, 通过核苷酸和碱基切除修复, 以及不匹配修复等多途径参与 DNA 修复, 并通过调控细胞周期相关蛋白 (cyclins、CDK 等), 将 DNA 代谢与细胞周期进展相协调, 进而提升肿瘤细胞的增殖和生存力水平^[7,29]。Ding 等^[22] 利用生物信息学分析预测, 并采用荧光素酶报告基因分析证实, Linc00467 可调控 miR-20b-5p 与 CyclinD1 3' UTR 区域结合, 加强肺腺癌中 G1/S-特异性周期蛋白-D1 (CyclinD1) 的表达, 并促进 CyclinD1 与细胞分裂蛋白激酶 6 (CDK6) 形成

CyclinD1—CDK6 复合体, 推进肿瘤细胞由 G1 期向 S 期的进程^[30-31]。总之, Linc00467 可调控 ITGB3、cyclins 等蛋白, 通过基因修复、促进细胞周期进程等多种方式维持肿瘤细胞恶性增殖, 为肿瘤这类恶性增殖疾病的诊断和治疗提供了新的靶点。

2.3 抑制肿瘤细胞死亡

细胞增殖和死亡之间的平衡被打破, 是肿瘤细胞得以存活并不断恶化发展的关键。p53 作为抑癌基因, 是维持细胞正常代谢的关键要素, 除可阻止细胞非正常增殖外, p53 还可引导细胞走向凋亡, 而一旦 p53 基因损伤或突变就可能引发细胞癌变^[32]。Zhang 等^[5] 通过 RNA 结合蛋白免疫沉淀 (RIP) 和染色质免疫沉淀 (ChIP) 分析证实, Linc00467 可与 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 结合, 通过稳定其表达, 并使之结合到 p53 启动子区域抑制转录, 使得原本的平衡向抑制凋亡倾斜。另外, 在 p53 参与肿瘤细胞凋亡研究的过程中, Koldobskiy 等^[33] 发现肌醇 6 磷酸激酶-2 (IP6K2) 可能通过选择性地减少 p21 等的表达来促进依赖 p53 的凋亡。目前虽不能直接证明 Koldobskiy 等的推测, 但 IP6K2 已被报道受 Linc00467 调控, 并参与抑制肿瘤细胞凋亡的过程。Linc00467 可否经 IP6K2 调控 p53 促进肿瘤细胞凋亡值得进一步研究。

铁死亡是新发现的一种细胞程序性死亡模式。其中, 铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 作为机体最主要的铁储存仓, 可通过促进铁水合物成核, 在铁成核和蛋白质稳定性中起作用, 从而使铁蛋白具有铁排毒和铁储备的双重功能^[34]。p53 基因作为抑癌基因, 能够抑制铁调节蛋白 (iron regulatory protein, IRP) 的活性, 通过降低细胞膜表面转铁蛋白受体 1 (transferrin receptor 1, TFR1) 表达, 进而促进细胞内铁蛋白的合成, 通过限制细胞铁代谢来抑制肿瘤细胞生长^[35]。另外, NF- κ B 信号通路也与铁死亡密切相关。而 Linc00467 则可参与调节 FTL、p53、NF- κ B-p65 表达^[2,5,8], 但关于 lincRNA 与铁死亡关系的研究还不够丰富, Linc00467 与铁死亡的直接关系目前更是尚未涉及。

综合以上研究可以发现, Linc00467 抑制 p53 表达与肿瘤细

表 1 Linc00467 在多种肿瘤中的分子作用机制

文献来源	肿瘤类型	miRNA	mRNA	作用
Zheng 等 ^[13]	肝癌	miR-18a-5p	NEDD9	促进细胞增殖、抑制凋亡
Cai 等 ^[14]	肝癌	miR-9-5p	PPARA	促进细胞增殖、迁移
Li 等 ^[15]	肝癌	miR-509-3p	PDGFRA	促进细胞增殖、转移, 提升细胞阿昔替尼耐药性
李豪等 ^[16]	肝癌	miR-1247-5p		促进细胞增殖、迁移
Liang 等 ^[17]	胶质瘤	miR-339-3p	IP6K2	促进细胞增殖、凋亡
Ji 等 ^[18]	胶质瘤	miR-485-5p	PAK1	促进细胞增殖、迁移
Gao 等 ^[19]	胶质瘤	miR-200a	E2F3	促进细胞增殖、迁移, 促进裸鼠瘤体生长
Liang 等 ^[20]	头颈部鳞状细胞癌	miR-1285-3p	TFAP2A	促进细胞迁移, 抑制凋亡
Chen 等 ^[21]	头颈部鳞状细胞癌	miR-299-5p	USP48	抑制细胞迁移、上皮间质转化过程
Ding 等 ^[22]	肺腺癌	miR-20b-5p	CCND1	促进细胞增殖, 降低患者生存率
Chang 等 ^[23]	肺腺癌	miR-4779、miR-7978		促进细胞增殖、提升细胞成球能力, 抑制细胞凋亡
Yan 等 ^[24]	骨肉瘤	miR-217	KPNA4	促进细胞增殖、迁移, 降低患者生存率
Li 等 ^[25]	宫颈癌	miR-107		促进细胞增殖、迁移, 提升裸鼠成瘤能力
Jiang 等 ^[26]	前列腺癌	miR-494-3p	STAT3	促进细胞增殖、迁移、周期进程, 促进 M2 巨噬细胞极化, 促进裸鼠瘤体生长
Lu 等 ^[27]	胃癌	miR-27b-3p	STAT3	促进细胞增殖, 迁移, 促进裸鼠瘤体生长
李思莹等 ^[3]	视网膜母细胞瘤	miR-495-3p		促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡
Liu 等 ^[28]	食管鳞状细胞癌	miR-485-5p	DPAGT1	促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡
Li 等 ^[8]	直肠癌	miR-133b	FTL	促进细胞迁移, 提升细胞 5-氟尿嘧啶耐药性

胞凋亡、铁死亡具有密切关系,另外, Linc00467 还可能与 p53 参与的甲基化泛素化过程有关(Linc00467 参与甲基化泛素化过程在 2.6 中阐释),目前关于 p53 抑制肿瘤恶性行为的研究是丰富的,但关于 Linc00467 与 p53 的研究可能不止局限于此, Linc00467 可能成为抑制 p53 作用的重要靶点,但其中的作用机制还值得深入研究。

2.4 促进肿瘤侵袭转移 肿瘤细胞通过上皮细胞向间质细胞转变(EMT) 失去已分化细胞特征增强转移能力,并通过破坏基底膜屏障以侵入血管或淋巴管,进而实现恶性程度的升级。在此过程中, E-钙黏蛋白(E-cadherin) 的缺失和 N-钙黏蛋白(N-cadherin) 上调是其转移能力增强的标志,基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9 等) 的上调则可催化 IV 型胶原蛋白溶解破坏基底膜屏障^[36]。目前已经证实, Linc00467 可通过多种方式调控以上相关蛋白表达并降低上皮屏障的完整性和增强细胞转移能力。如 Linc00467 可上调泛素特异性蛋白酶-48(ubiquitin-specific protease 48, USP48) 表达水平增强肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2) 稳定性,增强 EMT 过程的必要启动剂高迁移率族 AT Hook 蛋白 1(high mobility group AT-hook 1, HMGA1) 表达等^[37-39]。另外, Linc00467 还可通过 miR-128-3p/VEGFC 轴促进血管生成^[39],以及结合 NF- κ B mRNA、NF- κ B 蛋白促进 NF- κ B 的核易位来激活 NF- κ B 信号通路,以促进肿瘤细胞的迁移侵袭过程^[2]。此提示 Linc00467 对肿瘤转移的促进作用可能与促进血行转移密切相关,为后续的肿瘤转移靶向治疗和预后指标研究提供了理论依据。

调味增强子同源物 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 作为关键的表观遗传调节剂和 EMT 诱导剂,通过其 SET 结构域催化组蛋白 H3 中的 Lys-27 三甲基化来抑制其靶基因的转录,可促进癌细胞 EMT 和转移过程。研究发现, lncRNA ANCR 可通过降低 EZH2 稳定性来发挥乳腺癌进展和转移的重要作用^[40]。类似地,高表达的 Linc00467 可募集 EZH2,通过下调 Dickkopf 同源物 1(Dickkopf homolog 1, DKK1) 表达激活 Wnt/b-catenin 信号通路^[9]、与 EZH2 结合到抑癌基因 HtrA 丝氨酸肽酶 3(HtrA serine peptidase, HTRA3) 的启动子位置等方式促进肿瘤细胞迁移侵袭^[6]。张硕稳等^[41]通过对 109 例乳腺癌患者进行随访并进行组织检测发现, Linc00467 高表达患者 3 年内复发转移率升高,此提示 Linc00467 有作为乳腺癌复发转移的生物学指标的潜力。

综上, Linc00467 主要通过调控 USP48、EZH2 以及 NF- κ B 信号通路等促进肿瘤转移过程。除直接促进肿瘤细胞迁移侵袭外, Linc00467 还参与肿瘤微环境的改变促进肿瘤转移的进程(Linc00467 与肿瘤微环境的关系在 2.6 中阐释),针对 Linc00467 调控相关因子以及调控肿瘤微环境参与 EMT 过程的作用值得深入研究。

2.5 提升肿瘤细胞耐药性 目前,常规放疗仍是肿瘤治疗的主要手法,而耐药性的出现是肿瘤细胞对抗治疗的关键。在此过程中, Linc00467 可作为 ceRNA 经 miR-363 调控 ABC 超家族蛋白(ABCB1、ABCC1、ABCG2) 表达、与胰岛素样生长因子-2

mRNA 结合蛋白 3(insulinlike growth factor 2 mRNA binding protein 3, IGF2BP3) 结合、作用于下游靶基因(CDK1 和 CDC45) 等方式促进耐药^[42-43]。IGF2BP3 作为 mRNA 定位、稳定性和翻译控制的转录后调控因子,在 Linc00467 促进肿瘤细胞耐药过程中具有重要作用。当 IGF2BP3 表达升高时,可使 ABCG2 以及 CD133 的表达增加促进耐药。另外, IGF2BP3 还可与 CD44 结合、ABCB1 的 m6A 修饰区域结合促进其稳定性和表达,通过外排化疗药物以获得多药耐药性^[44-47]。另外,饶春宝等^[48]发现 Linc00467 与 IGF 中的另一成员胰岛素样生长因子结合蛋白 2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2) 也具有潜在的结合能力。IGFBP2 作为一种细胞自主性因子,其高表达也往往与肿瘤细胞耐药性相关^[49]。综上, Linc00467 促进肿瘤耐药的相关机制可能与 miR-363 调控的 ABC 超家族蛋白关系密切,开发靶向 Linc00467 药物,并进行靶向药物与放疗药物的联合研究,可能有助于解决当前放疗相关耐药的问题。

2.6 其他作用 在肿瘤发展过程中,肿瘤细胞可通过多种方式改变周围微环境以有利于自身发展,其中, M1 型巨噬细胞可诱导炎症反应消除肿瘤细胞,而 M2 型巨噬细胞则是拮抗炎症反应促进肿瘤进展,肿瘤微环境中 M1/M2 比例失调在肿瘤发生发展、免疫逃避及转移耐药过程中发挥关键作用^[50-51]。研究发现, Linc00467 可能是抗肿瘤免疫的负调节剂,它通过抑制 CD8⁺、CD4⁺ T 细胞等免疫细胞的浸润来促进肿瘤进展^[10]。另外,在肺腺癌中 Linc00467 会被巨噬细胞摄取,并会在肺腺癌细胞作用下发生极化,转变为 M2 型巨噬细胞诱导巨噬细胞极化,进而促进肺腺癌细胞的增殖能力^[52]。这表明 Linc00467 在对肿瘤微环境的调控中具有研究潜力, Linc00467 可能是促使巨噬细胞 M2 型极化的直接靶点。但目前对此研究尚未深入, Linc00467 在肿瘤微环境以及诱导巨噬细胞极化中的作用机制还值得深入挖掘。

另外,研究发现 Linc00467 还与泛素化甲基化有关。在缺乏基因毒性应激的情况下, p53 可结合到 DNA 甲基转移酶 1(DNA-methyltransferase 1, DNMT1) 启动子的共有位点,从而阻止 DNMT1 基因的表达^[53-54]。 Linc00467 则可调控 DNA 甲基化过程,通过与 DNMT1 结合到 p53 启动子区域反转 p53 对于 DNMT1 的作用并抑制细胞凋亡^[5]。另外, Linc00467 还通过 DNMT1 进行 Reprimo 启动子的甲基化,通过下调 Reprimo 促进胃癌的生长和转移^[11],参与 DNA 甲基化的 EZH2 也受其调控^[6]。研究发现,泛素特异性蛋白酶-48(ubiquitin-specific peptidase 48, USP48) 能够通过 Mdm2 相互作用进而促进 Mdm2 对 p53 的泛素化降解,并通过与 p53 的氮端结合阻断 p53 的转录活性^[55], Linc00467 则可上调 USP48 表达水平,并还可通过降低 TRAF2 的稳定性促进肿瘤细胞恶性进程^[37]。总之, Linc00467 对甲基化和泛素化过程具有重要调控作用,且 p53 可能是其关键节点。但作为维持甲基化的 DNMT1 与在 CpG 位点引入甲基的 DNMT3a 和 DNMT3b 是如何作用, Linc00467 在其中是否具有作用,以及 Linc00467 对于去甲基化的 TET 家族又具有何种作用还值得进行研究。

除了调节下游基因的表达水平, Linc00467 还鲜有蛋白质

编码 RNA 的功能, Ge 等^[12]发现, Linc00467 还可编码微肽 ASAP 与 ATP 合酶亚基(ATP5A、ATP5C)结合,通过促进 ATP 合酶活性,线粒体以及整个肿瘤细胞的 ATP 产能得以提升。虽然目前对 Linc00467 的研究主要集中在其与 miRNA 或蛋白质的相互作用上,但其编码的小肽对细胞增殖的作用也值得研究。

3 小结与展望

肿瘤作为恶性增殖细胞,维持恶性增殖是其最主要的特征,为满足增殖需求,一方面其需要维持快速增殖同时对抗死亡,另一方面则需要拓展新的发展领地。研究已经证实, Linc00467 与各种肿瘤的恶性进展和不良预后有关,其高表达可促进细胞增殖、抑制细胞凋亡和提升肿瘤耐药性保持其恶性增殖状态,又可通过促进肿瘤侵袭和迁移开辟新的恶性增殖过程,而沉默 Linc00467 则产生相反的效果。此外, LincRNA 在血浆中具有很高稳定性,已有研究表明 Linc00467 可以作为急性骨髓性白血病诊断和治疗的标志物^[56]。因此,研究患者血液或其他体液中 Linc00467 的表达水平有利于评估其作为肿瘤早期诊断和预后的生物标志物,靶向沉默 Linc00467 可能是一种合适的治疗策略,但仍需要更多的研究来验证这一点。

在肿瘤中, Linc00467 可通过多种调节机制发挥作用。作为诸多 miRNAs 的 ceRNA, Linc00467 通过海绵吸收这些 miRNAs,可改变下游基因的表达水平。另外, Linc00467 还可通过与某些蛋白质相互作用、调节经典信号通路发挥促进肿瘤恶性进程的作用。但部分研究者只研究了 Linc00467 对体外肿瘤细胞的作用,却并未深入研究其机制,更未对其发现进行进一步的体内验证,虽确定了其对肿瘤细胞的抑制作用,却也具有一定的局限性。另外, Linc00467 还参与调控肿瘤微环境、泛素化、甲基化、ATP 生成等方面促进肿瘤恶性进展。总之, Linc00467 对促进肿瘤细胞恶性生物学行为具有不可否认的作用,但研究者大多对其机制研究不够深入, Linc00467 对于各种肿瘤恶性行为的相互作用研究也不够全面,对此或许值得不断深入研究探讨。

参考文献

[1] Yu X, Zheng H, Chan MT, et al. HULC: An oncogenic long non-coding RNA in human cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(2): 410-417. DOI: 10.1111/jcmm.12956.

[2] Xiao JW, Gong L, Xiao MQ, et al. LINC00467 promotes tumor progression via regulation of the NF- κ B signal axis in bladder cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 652206. DOI: 10.3389/fonc.2021.652206.

[3] 李思莹,周萍萍,齐艳秀,等. LINC00467 通过靶向 miR-495-3p 调控视网膜母细胞瘤细胞增殖和凋亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1423-1427, 1433. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.12.004.

[4] 丛壮壮,郭仲,秦涛,等. 长链非编码 RNA Linc00467 在肺腺癌中的表达及功能[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(8): 834-838. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.08.010.

[5] Zhang Y, Jiang X, Wu Z, et al. Long noncoding RNA LINC00467 promotes glioma progression through inhibiting P53 expression via binding to DNMT1 [J]. *J Cancer*, 2020, 11(10): 2935-2944. DOI: 10.7150/jca.41942.

[6] Wang X, Liu H, Shen K, et al. Long intergenic non-coding RNA 00467 promotes lung adenocarcinoma proliferation, migration and invasion by binding with EZH2 and repressing HTRA3 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 640-654. DOI: 10.3892/mmr.2019.10292.

[7] Xu L, Liu C, Ye Z, et al. Overexpressed LINC00467 promotes the viability and proliferation yet inhibits apoptosis of gastric cancer cells via raising ITGB3 level [J]. *Tissue Cell*, 2021, 73: 101644. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101644.

[8] Li Z, Liu J, Chen H, et al. Ferritin Light Chain (FTL) competes with long noncoding RNA Linc00467 for miR-133b binding site to regulate chemoresistance and metastasis of colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(4): 467-477. DOI: 10.1093/carcin/bgz181.

[9] Yang JL, Liu YD, Mai XS, et al. STAT1-induced upregulation of LINC00467 promotes the proliferation migration of lung adenocarcinoma cells by epigenetically silencing DKK1 to activate Wnt/ I^2 -catenin signaling pathway [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 514(1): 118-126. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.107.

[10] Bo H, Zhang W, Zhong X, et al. LINC00467, driven by copy number amplification and DNA demethylation, is associated with oxidative lipid metabolism and immune infiltration in breast cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4586319. DOI: 10.1155/2021/4586319.

[11] Wu Y, Du J. Downregulated Reprimo by LINC00467 participates in the growth and metastasis of gastric cancer [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11893-11906. DOI: 10.1080/21655979.2022.2063662.

[12] Ge Q, Jia D, Cen D, et al. Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e152911. DOI: 10.1172/JCI152911.

[13] Zheng Y, Nie P, Xu S. Long noncoding RNA linc00467 plays an oncogenic role in hepatocellular carcinoma by regulating the miR-18a-5p/NEDD9 axis [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5-6): 3135-3144. DOI: 10.1002/jcb.29581.

[14] Cai K, Li T, Guo L, et al. Long non-coding RNA LINC00467 regulates hepatocellular carcinoma progression by modulating miR-9-5p/PPARA expression [J]. *Open Biol*, 2019, 9(9): 190074. DOI: 10.1098/rsob.190074.

[15] Li W, He Y, Chen W, et al. Knockdown of LINC00467 contributed to Axitinib sensitivity in hepatocellular carcinoma through miR-509-3p/PDGFR α axis [J]. *Gene Ther*, 2021, 28(10-11): 634-645. DOI: 10.1038/s41434-020-0137-9.

[16] 李豪,姬发祥,徐晓宁,等. 长链非编码 RNA LINC00467 靶向 miR-1247-5p 调控肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(15): 3328-3333. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.15.048.

[17] Liang R, Tang Y. LINC00467 knockdown repressed cell proliferation but stimulated cell apoptosis in glioblastoma via miR-339-3p/IP6K2 axis [J]. *Cancer Biomark*, 2020, 28(2): 169-180. DOI: 10.3233/CBM-190939.

[18] Ji Z, Zhang J, Zhang L, et al. LINC00467 induces melanoma deterioration by targeting miR-485-5p/p21 activated kinase 1 [J]. *J Med*

- Biochem, 2023, 42 (2) : 282-288. DOI: 10. 5937/jomb0-39708.
- [19] Gao S, Duan H, An D, et al. Knockdown of long non-coding RNA LINC00467 inhibits glioma cell progression via modulation of E2F3 targeted by miR-200a [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19 (16) : 2040-2053. DOI: 10. 1080/15384101. 2020. 1792127.
- [20] Liang Y, Cheng G, Huang D, et al. Linc00467 promotes invasion and inhibits apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma by regulating miR-1285-3p/TFAP2A [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (6) : 6248-6259.
- [21] Chen Y, Ding Y. LINC00467 enhances head and neck squamous cell carcinoma progression and the epithelial-mesenchymal transition process via miR-299-5p/ubiquitin specific protease-48 axis [J]. *J Gene Med*, 2020, 22 (7) : e3184. DOI: 10. 1002/jgm. 3184.
- [22] Ding H, Luo Y, Hu K, et al. Linc00467 promotes lung adenocarcinoma proliferation via sponging miR-20b-5p to activate CCND1 expression [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6733-6743. DOI: 10. 2147/OTT. S207748.
- [23] Chang Y, Yang L. LINC00467 promotes cell proliferation and stemness in lung adenocarcinoma by sponging miR-4779 and miR-7978 [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (8-9) : 3691-3699. DOI: 10. 1002/jcb. 29510.
- [24] Yan J, Fang T, Zhang M, et al. LINC00467 facilitates osteosarcoma progression by sponging miR-217 to regulate KPNA4 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (3) : 26. DOI: 10. 3892/ijmm. 2021. 4859.
- [25] Li GC, Xin L, Wang YS, et al. Long intervening noncoding 00467 RNA contributes to tumorigenesis by acting as a competing endogenous RNA against miR-107 in cervical cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189 (11) : 2293-2310. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2019. 07. 012.
- [26] Jiang H, Deng W, Zhu K, et al. LINC00467 promotes prostate cancer progression via M2 macrophage polarization and the miR-494-3p/STAT3 axis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 661431. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 661431.
- [27] Lu M, Liu D, Li Y. Long intergenic non-protein coding RNA 467 inhibition elevates microRNA-27b-3p to repress malignant behaviors of gastric cancer cells via reducing STAT3 [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1) : 100. DOI: 10. 1038/s41420-022-00875-z.
- [28] Liu Z, Yang S, Chen X, et al. LncRNA LINC00467 acted as an oncogene in esophageal squamous cell carcinoma by accelerating cell proliferation and preventing cell apoptosis via the miR-485-5p/DPAGT1 axis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36 (3) : 721-730. DOI: 10. 1111/jgh. 15201.
- [29] Scovassi AI, Prosperi E. Analysis of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) associated with DNA [J]. *Methods Mol Biol*, 2006, 314: 457-475. DOI: 10. 1385/1-59259-973-7: 457.
- [30] 裴振, 霍小蕾, 田向阳, 等. 长链非编码 RNA LINC00467 促进非小细胞肺癌细胞的增殖 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39 (3) : 402-408. DOI: 10. 7652/jdyxb201803022.
- [31] Semczuk A, Jakowicki JA. Alterations of pRb1-cyclin D1-cdk4/6-p16 (INK4A) pathway in endometrial carcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2004, 203 (1) : 1-12. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2003. 09. 012.
- [32] De Angelis PM, Stokke T, Thorstensen L, et al. Apoptosis and expression of Bax, Bcl-x, and Bcl-2 apoptotic regulatory proteins in colorectal carcinomas, and association with p53 genotype/phenotype [J]. *Mol Pathol*, 1998, 51 (5) : 254-261. DOI: 10. 1136/mp. 51. 5. 254.
- [33] Koldobskiy MA, Chakraborty A, Werner JK Jr, et al. p53-mediated apoptosis requires inositol hexakisphosphate kinase-2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (49) : 20947-20951. DOI: 10. 1073/pnas. 1015671107.
- [34] Chen PH, Wu J, Ding CC, et al. Kinome screen of ferroptosis reveals a novel role of ATM in regulating iron metabolism [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27 (3) : 1008-1022. DOI: 10. 1038/s41418-019-0393-7.
- [35] Zhang F, Wang W, Tsuji Y, et al. Post-transcriptional modulation of iron homeostasis during p53-dependent growth arrest [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (49) : 33911-33918. DOI: 10. 1074/jbc. M806432200.
- [36] 王奕婷, 刘玉婷, 白晓彦. EMT 在癌症转移中的作用: 内环境依赖的调控过程 [J]. *生命的化学*, 2021, 41 (3) : 428-436. DOI: 10. 13488/j. smhx. 20200550.
- [37] Li S, Wang D, Zhao J, et al. The deubiquitinating enzyme USP48 stabilizes TRAF2 and reduces E-cadherin-mediated adherens junctions [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32 (1) : 230-242. DOI: 10. 1096/fj. 201700415RR.
- [38] Zhong J, Liu C, Zhang QH, et al. TGF- β_1 induces HMGA1 expression: The role of HMGA1 in thyroid cancer proliferation and invasion [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50 (5) : 1567-1578. DOI: 10. 3892/ijo. 2017. 3958.
- [39] Ma HZ, Wang J, Shi J, et al. LncRNA LINC00467 contributes to osteosarcoma growth and metastasis through regulating HMGA1 by directly targeting miR-217 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (11) : 5933-5945. DOI: 10. 26355/eurev_202006_21486.
- [40] Ciepliński K, Józwick M, Semczuk-Sikora A, et al. Expression of p53 and selected proliferative markers (Ki-67, MCM3, PCNA, and topoisomerase II α) in borderline ovarian tumors: Correlation with clinicopathological features [J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33 (2) : 171-179. DOI: 10. 14670/HH-11-902.
- [41] 张硕稳, 李丹, 贺静, 等. 乳腺癌组织 lncRNA LINC00467 和 miR-4735-3p 表达水平与术后复发转移的相关性 [J]. *医学研究杂志*, 2023, 52 (7) : 61-65, 70. DOI: 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2023. 07. 013.
- [42] 吕保来, 翟志朋, 纪媛媛. LINC00467 调控 miR-363 促进胶质瘤替莫唑胺耐药的机制研究 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22 (1) : 45-51. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2022. 01. 010.
- [43] Jiang W, Cheng X, Wang T, et al. LINC00467 promotes cell proliferation and metastasis by binding with IGF2BP3 to enhance the mRNA stability of TRAF5 in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gene Med*, 2020, 22 (3) : e3134. DOI: 10. 1002/jgm. 3134.
- [44] 林治荣, 谭文亮, 覃胜海, 等. LINC00467 调控 CDK1 和 CDC45 促进肝细胞癌对索拉非尼耐药的研究 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9 (3) : 289-294. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-3232. 2020. 03. 019.
- [45] Yang Z, Zhao F, Gu X, et al. Binding of RNA m6A by IGF2BP3 triggers chemoresistance of HCT8 cells via upregulation of ABCB1 [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11 (4) : 1428-1445.
- [46] Liu Y, Yu C, Wu Y, et al. CD44 (+) fibroblasts increases breast

- cancer cell survival and drug resistance via IGF2BP3-CD44-IGF2 signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (9) : 1979-1988. DOI: 10.1111/jcmm.13118.
- [47] Wang JQ, Yang Y, Cai CY, et al. Multidrug resistance proteins (MRPs) : Structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100743. DOI: 10.1016/j.drug.2021.100743.
- [48] 饶春宝, 雒东, 林子添, 等. 长链非编码 RNA linc00467 在儿童急性髓系白血病中的表达及耐药中的作用研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22 (7) : 734-738. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2002007.
- [49] Kühnl A, Kaiser M, Neumann M, et al. High expression of IGFBP2 is associated with chemoresistance in adult acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35 (12) : 1585-1590. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.08.006.
- [50] Li Z, Feng C, Guo J, et al. GNAS-AS1/miR-4319/NECAB3 axis promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by altering macrophage polarization [J]. *Funct Integr Genomics*, 2020, 20(1) : 17-28. DOI: 10.1007/s10142-019-00696-x.
- [51] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-485-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (10) : 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- [52] 汪向海, 周莹莹. 长链非编码 RNA00467 通过调控巨噬细胞极化促进肺腺癌细胞增殖 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35 (3) : 267-271. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.03.007.
- [53] Enane FO, Sauntharajah Y, Korc M. Differentiation therapy and the mechanisms that terminate cancer cell proliferation without harming normal cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9) : 912. DOI: 10.1038/s41419-018-0919-9.
- [54] 王斐斐, 何婷, 李炜, 等. 长链非编码 RNA TPT1-AS1 促进肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (1) : 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.005.
- [55] Cetkovská K, Sustová H, Uldrijan S. Ubiquitin-specific peptidase 48 regulates Mdm2 protein levels independent of its deubiquitinase activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43180. DOI: 10.1038/srep43180.
- [56] Xiao Q, Lin C, Peng M, et al. Circulating plasma exosomal long non-coding RNAs LINC00265, LINC00467, UCA1, and SNHG1 as biomarkers for diagnosis and treatment monitoring of acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1033143. DOI: 10.3389/fonc.2022.1033143.
- (收稿日期: 2023 - 08 - 02)
-
- (上接 111 页)
- [31] Sinner MF, Reinhard W, Muller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study (MONICA/KORA) [J]. *PLoS Medicine*, 2010, 7 (7) : e1000314. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000314.
- [32] Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, et al. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease—15-year follow up of the NIPPON DATA90 [J]. *Circ J*, 2013, 77 (5) : 1260-1266. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1273.
- [33] Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, et al. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: The ARIC study [J]. *European Heart Journal*, 2011, 32 (24) : 3098-3106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr264.
- [34] Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Impact of age and sex on the long-term prognosis associated with early repolarization in the general population [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 17 (4) : 621-628. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.10.026.
- [35] El-Azrak M, Darar C, Boutaybi M, et al. Sudden cardiac death risk stratification of the early repolarization syndrome: An updated review of the literature [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25 (4) : 203-212. DOI: 10.1007/s11886-023-01842-5.
- [36] Fukuda T, Shinohara T, Yonezu K, et al. Vagal response is involved in the occurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome [J]. *Heart Rhythm*, 2023, 20 (6) : 879-885. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.02.029.
- [37] 阮瑶瑶, 尹德春. 自主神经对心室复极的影响研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (9) : 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.019.
- [38] Wilde AAM, Semsarian C, Marquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) /Heart Rhythm Society (HRS) /Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) /Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases [J]. *Europace*, 2022, 24 (8) : 1307-1367. DOI: 10.1093/europace/euac030.
- [39] Di Diego JM, Patocskaï B, Barajas-Martinez H, et al. Acacetin suppresses the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of the J wave syndromes [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (11) : e0242747. DOI: 10.1371/journal.pone.0242747.
- [40] Ye D, Zhou W, Hamrick SK, et al. Acacetin, a potent transient outward current blocker, may be a novel therapeutic for KCND3-encoded Kv4.3 gain-of-function-associated J-wave syndromes [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2022, 15 (5) : e003238. DOI: 10.1161/circgen.120.003238.
- [41] Di Diego JM, Barajas-Martinez H, Cox R, et al. Mechanisms underlying the antiarrhythmic effect of ARumenamide-787 in experimental models of the J wave syndromes and hypothermia [J]. *PLoS One*, 2023, 18 (5) : e0281977. DOI: 10.1371/journal.pone.0281977.
- [42] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (40) : 3997-4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- (收稿日期: 2023 - 08 - 01)