



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.03

文章编号: 2095-1264(2024)05-0536-07

长链非编码 RNA 调控肿瘤血管生成的研究进展

李彬, 廖前进*, 师颖瑞*

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南长沙, 410013)

摘要: 血管生成是血管内皮细胞在原有毛细血管的基础上通过增殖、迁移及结构修饰形成新的毛细血管的生物学过程, 该过程与恶性肿瘤的发生、发展及肿瘤患者的预后密切相关。研究发现, 长链非编码 RNA(lncRNA) 可通过不同的机制参与肿瘤血管生成的调控; 绝大多数 lncRNAs 可通过竞争性内源 RNA 机制参与血管生成的调节。此外, lncRNAs 也可通过 AKT 等信号通路参与血管生成, 或者在转录水平及转录后水平直接影响以血管内皮生长因子为代表的促血管生长因子的表达而调控血管生成。笔者简要综述了 lncRNAs 调控肿瘤血管生成的研究进展, 以 lncRNAs 为靶标抑制血管生成可为肿瘤的治疗提供新的策略。

关键词: 肿瘤; 长链非编码 RNA; 血管生成; 研究进展

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A

Research progress of long non-coding RNAs in regulating tumor angiogenesis

LI Bin, LIAO Qianjin*, SHI Yingrui*

(Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Angiogenesis is a biological process in which endothelial cells form new capillaries through proliferation, migration and structural modification on the basis of original capillaries. This process is closely related to the occurrence and development of malignant tumors and the prognosis of patients with tumor. Studies have found the involvement of long non-coding RNAs (lncRNAs) in regulating tumor angiogenesis through different mechanisms: the vast majority of lncRNAs are involved in the regulation of angiogenesis through the competitive endogenous RNA mechanism. In addition, lncRNAs can also regulate angiogenesis by participating in various signaling pathways, including the AKT pathway, or directly affect the expression of proangiogenic factors represented by vascular endothelial growth factor to regulate angiogenesis at the transcriptional level and post-transcriptional level. The author briefly reviewed the research progress of lncRNAs in regulating tumor angiogenesis. Antiangiogenic therapy by targeting lncRNAs could provide a new strategy for cancer treatment.

Key words: Neoplasms; Long non-coding RNA; Angiogenesis

前言

近年来, 全球恶性肿瘤发病率和死亡率迅速增长, 已成为 21 世纪威胁人类健康和生命安全的最主要原因^[1]。研究显示, 血管生成不仅贯穿恶性肿瘤

的发生、发展及转移全过程, 而且是恶性肿瘤进展的标志^[2]。目前, 抑制肿瘤血管生成已成为恶性肿瘤的重要治疗方式, 但肿瘤血管生成是一个复杂并且受多因素调节的过程, 因此, 明确肿瘤血管生成的机制对于继续深入研发抗血管生成药物具有重

作者简介: 李彬, 男, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤放射治疗学。

*通信作者: 师颖瑞, 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肿瘤放射治疗学; 廖前进, 男, 博士, 研究员, 研究方向为肿瘤发病的分子机制与防治研究。

要作用。越来越多的研究表明,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在肿瘤血管生成过程中扮演着重要的角色,可通过不同的机制参与肿瘤血管生成的调控^[3]。因此,本文就 lncRNAs 在肿瘤血管生成中的调控机制进行综述,为寻找新的肿瘤血管靶向治疗方法提供理论基础。

1 肿瘤血管生成概述

当促血管生长因子及抗血管生长因子的平衡被打破时,原发肿瘤或远处组织部位的血管内皮细胞在原有毛细血管的基础上发生增殖、迁移及结构修饰,形成新的毛细血管,即为肿瘤血管生成^[4-5]。该过程与血管内皮细胞、血管内皮祖细胞、周细胞、肿瘤细胞等多种细胞有关,并受血管内皮发芽和血管成熟相关基因及多种复杂的信号转导途径的调节。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是最关键的促血管生长调节因子。当 VEGF 与 VEGFR 结合时,血管内皮细胞可以发生活化及增殖,活化的血管内皮细胞可降解细胞外基质并向血管外迁移、分化形成管状样结构,继而招募支持细胞形成稳定的血管^[6]。与正常毛细血管相比,新生成的血管具有更高的通透性及更低的供血效率。处于相对缺氧状态的恶性肿瘤细胞可分泌大量促血管生长因子促进血管生成,而丰富的血管可为恶性肿瘤的高代谢状态提供营养并迅速带走代谢性废物。此外,缺氧状态的恶性肿瘤细胞极易进入新生血管并向远处组织、器官侵袭与转移^[4, 7]。目前,抗肿瘤血管生成药物已广泛应用于恶性肿瘤的治疗,但在使用过程中存在明显的耐药^[8],深入探究肿瘤血管生成机制,对于抗肿瘤血管生成治疗具有重要作用。

2 与肿瘤血管生成有关的 lncRNAs

lncRNA 是指转录本长度大于 200 bp、缺乏开放阅读框的 RNA^[9]。lncRNAs 虽然不能编码蛋白质,但可通过表观遗传调控、转录调控及转录后调控等多种途径调节靶基因的表达,如影响 RNA 剪接过程和 mRNA 的翻译,可作为某些微小 RNA (microRNA, miRNA) 的竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 结合 mRNA 及作为蛋白质间的支架影响蛋白质之间的作用^[10-11]。研究表明, lncRNAs 在恶性肿瘤的发生、发展过程中有着重要的

作用,与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、凋亡及放疗敏感性等生物学行为有着密切关系^[12-13]。越来越多研究证实, lncRNAs 与肿瘤血管生成密切相关,可通过不同的机制促进或抑制肿瘤血管生成^[3]。根据 lncRNAs 在肿瘤中的不同作用,可将其分为致癌性 lncRNAs 和抗癌性 lncRNAs (表 1)。致癌性 lncRNAs 在肿瘤组织及细胞中过表达,可维持细胞的生长和增殖,从而促进细胞侵袭和转移,抑制细胞凋亡;而抗癌性 lncRNAs 则有着与致癌性 RNAs 相反的表达水平及功能^[14]。

2.1 促进肿瘤血管生成的 lncRNAs

2.1.1 MALAT1 转移相关的肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 又称核富集转录本 (nuclear-enriched abundant transcript 2, NEAT2), 是定位于人 11q13 号染色体上的一类高度保守的 lncRNA, 全长超过 8 000 bp, 参与转录、剪接及翻译等多种基因表达过程, 在肺癌、肝癌、乳腺癌及结直肠癌等多种恶性肿瘤中高表达, 与细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等恶性生物学特性密切相关^[15-18]。促肿瘤血管生成是 MALAT1 加速恶性肿瘤进展及转移的机制之一^[19], 而 VEGFA 是与 MALAT1 相关的血管生成调控因子之一, ceRNA 是 MALAT1 影响 VEGFA 表达的机制之一。MALAT1 在肝细胞癌中可作为 miR-140 的 ceRNA 上调 VEGFA 的表达^[20], 在结直肠癌中也可作为 miR-126-5p 的 ceRNA 上调 VEGFA 的表达^[19], 在乳腺癌中还可作为 miR-145 的 ceRNA 上调 VEGFA 的表达, 从而促进血管生成, 但还需进一步验证^[21]。除 VEGFA 外, 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是 MALAT1 影响肿瘤血管生成的另一个调控因子。Huang 等^[22] 发现, MALAT1 可通过诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌 bFGF 促进甲状腺癌细胞 FTC133 的增殖、迁移、侵袭及血管生成。此外, MALAT1 在胃癌中可通过血管内皮钙黏蛋白/ β -连环蛋白复合体、ERK/MMPK 和 FAK/PXLIN 调控血管生成拟态和血管生成, 从而加剧恶性肿瘤的进展^[23]; 在肝细胞癌中, MALAT1 还可作为 miR-3064-5p 的 ceRNA 解除对 FOXA1/CD24/Src 通路的抑制作用, 促进肿瘤血管生成^[24]。

2.1.2 HOTAIR HOX 转录反义基因间 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 是一类由 12 号染色体上的 HOXC 位点转录而来的 lncRNA, 长

度约 2.2 kb,在多种恶性肿瘤中发挥促癌作用^[25]。HOTAIR 的作用机制包括直接调节靶基因启动子活性、影响组蛋白的甲基化及 ceRNA^[26],可通过影响 VEGFA 的表达调控肿瘤血管生成。在神经胶质瘤中,HOTAIR 可通过促进 VEGFA 的表达诱导血管内皮细胞的增殖、迁移、侵袭及血管生成,因此,敲低 HOTAIR 可抑制血管生成^[27]。在鼻咽癌中,HOTAIR 不仅可直接促进 VEGFA 的转录,还可影响葡萄糖调节蛋白-78 的表达,而上调 VEGFA 和血管紧张素 II 的表达^[28]。但在人胎盘组织中发现,HOTAIR 可与 VEGFA 的启动子结合而抑制血管生成,这与其在肿瘤组织中的作用不同,可能与表观遗传调控有关^[29]。

2.1.3 H19 H19 是由人 11p15.5 号染色体转录而来的 lncRNA,长约 2.3 kb,与胚胎的生长发育、糖代谢及恶性肿瘤密切相关,可参与恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭及细胞周期调控^[30-31]。H19 在神经胶质瘤中表达明显上调,可明显促进血管内皮细胞的增殖、迁移及体外血管生成能力。敲低 H19 后,神经胶质瘤对血管内皮细胞增殖的促进作用明显减弱,并可抑制血管抑制素 2 (vasohibin-2, VASH2) 的表达,上调 miR-29a 表达,提示 H19 作为 miR-29a 的 ceRNA,可通过上调 VASH2 表达促进血管生成^[32]。也有研究显示,敲低 H19 后,神经胶质瘤中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 VEGF 蛋白表达下调,体外血管生成能力降低,由此推测 H19/miR-138/HIF-1 α /VEGF 轴可能是促进神经胶质瘤血管生成的机制之一^[33]。此外,在膀胱癌中,H19 可作为 miR-29b-3p 的 ceRNA,通过 H19/miR-29b-3p/DNMT3B 轴促进血管生成及上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),并且其异位表达在体内促进了肿瘤的发生及血管生成^[34]。

2.1.4 DANCR 分化拮抗非蛋白质编码 RNA (differentiation antagonizing non-coding RNA, DANCR) 是 Kretz 等在 2012 年发现的一类可抑制表皮祖细胞分化的 lncRNA,长度约 855 bp,定位于人类染色体 4q12^[35-36]。研究表明,DANCR 在细胞分化与增殖及恶性肿瘤的发生发展等病理生理过程中发挥重要作用^[37]。DANCR 在非小细胞肺癌、肝癌及骨肉瘤等多种恶性肿瘤中过表达,主要以“致癌性 lncRNA”促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及 EMT 等过程,从而抑制肿瘤细胞凋亡。但也有研究显示,DANCR 在

肾癌中可以发挥“抗癌性 lncRNA”的作用^[38]。DANCR 在调控血管生成方面均显示了较强的促进作用。在食管鳞状细胞癌中,DANCR 可与叉头框 C2 (fork-head box C2, FOXC2) 竞争性结合 miR-4707-3p,强化 FOXC2 的促血管生成信号,进而促进血管生成^[39];DANCR 还可通过 DANCR-miR-145-VEGFA 轴促进卵巢癌的血管生成^[9]。此外,Zhu 等^[13]发现,在胆管细胞癌中,DANCR 可通过 DANCR/miR-345-5p/Twist1 轴促进血管生成,而下调 miR-345-5p 的表达可部分解除 DANCR 下调对血管生成的抑制作用。在神经胶质瘤中,DANCR 的作用靶点为 miR-216a,抑制 miR-216a 可增强 DANCR 对肿瘤细胞增殖、侵袭及血管生成的促进作用,其机制可能与调控富含亮氨酸重复单位的 G 蛋白偶联受体 5 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5, LGR5) 或 PI3K/AKT 信号通路有关^[40]。

2.1.5 TUG1 牛磺酸上调基因 1 (taurine-upregulated gene 1, TUG1) 长约 7.1 kb,位于人 22q12 染色体上,最初在经甘油酸处理的小鼠视网膜细胞中被发现^[41]。在宫颈癌中,TUG1 表达上调,并以外泌体的方式影响血管内皮细胞的生物学功能及血管生成,但具体作用机制还有待阐明^[42]。在骨肉瘤中,TUG1 调节血管生成的机制可能是作为 miR-143 的 ceRNA 促进 HIF-1 α 表达^[43]。富含亮氨酸的 α -2 糖蛋白 1 (leucine rich α -2 glycoprotein 1, LRG1) 是一类重要的促肿瘤血管生成因子,可通过肿瘤生长因子- β 信号转导途径影响肿瘤血管生成。LRG1 和 TUG1 在卵巢癌中表达上调,当敲低 TUG1 后,LRG1 表达下调,人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移等功能明显受到抑制,而 LRG1 类似物可解除 TUG1 对血管生成的抑制作用,提示 TUG1 在卵巢癌中可通过 TUG1/LRG1/肿瘤生长因子- β 信号转导途径介导肿瘤血管生成^[44]。TUG1 在神经胶质瘤和肝母细胞瘤中的作用靶点分别为 miR-299 和 miR-34a-5p,并均通过 ceRNA 机制上调 VEGFA 的表达促进肿瘤血管生成,为肿瘤的治疗提供了潜在治疗靶点^[45-46]。

2.1.6 HULC 肝癌高表达转录本 (highly upregulated in liver cancer, HULC) 是首个在肝癌中被发现表达上调的 lncRNA,主要位于细胞质,全长约 500 bp,由人类 6p24.3 号染色体上长约 1 600 bp 的基因转录而来,在多种恶性肿瘤中高表达,并与肿瘤进展相关^[47-49]。在血管内皮细胞中,HULC 可与 MCL-1 竞争性结合 miR-124,减少 MCL-1 的降解,激活

PI3K/AKT 和 JAK/STAT 信号通路,从而促进血管内皮细胞增殖、迁移及血管生成^[50]。HULC 在肝癌和胶质瘤中也可通过 ceRNA 机制调控肿瘤血管生成,其在肝癌组织中的表达与肿瘤血管生成相关因子——鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinase1, SPHK1)呈正相关,过表达 HULC 可促进肿瘤血管生成,而敲低 SPHK1 可明显抑制 HULC 的促血管生成作用,其机制是 HULC 作为 miR-107 的 ceRNA 促进转录因子 E2F1 的表达,而 E2F1 与 SPHK1 的启动子结合促进 SPHK1 转录^[51]。在神经胶质瘤中,HULC 同样表达上调,其表达水平与 VEGF、内皮细胞特异性分子 1(malignant pleural effusion-1, ESM-1)及微血管密度(microvessel density, MVD)呈正相关,并通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路上调 ESM-1 的表达,促进肿瘤血管生成^[52]。

2.2 抑制肿瘤血管生成的 lncRNAs

2.2.1 MEG3 母系表达基因 3(maternal expression gene 3, MEG3)

位于人染色体 14q32 上,这是人类发现的第一个发挥“抑癌”作用的 lncRNA,在肝癌、胃癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤中低表达,并可抑制肿瘤的发生发展^[53-54]。研究显示,MEG3 在血管生成的调控过程中发挥重要作用,可作为 miR-147 及 miR-9 的 ceRNA 抑制血管内皮细胞分化成血管^[55-56]。相较正常乳腺组织,MEG3 在乳腺癌中表达下调,过表达 MEG3 可使 VEGFA、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、前列腺素 F、bFGF 和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)等多种血管生成调控因子明显下调,抑制肿瘤血管生成,这与抑制 AKT 信号通路有关^[57]。但也有研究显示,MEG3 在血管生成中发挥

表 1 与肿瘤血管生成有关的 lncRNAs

Tab. 1 Some lncRNAs involved in tumor angiogenesis

lncRNAs	表达	血管生成	肿瘤	调控血管生成机制	参考文献
			肝癌	ceRNA(MALAT1/miR-140/VEGFA 或 MALAT1/miR-3064/FOXA1/CD24/Src)	[20, 24]
MALAT1	上调	促进	结直肠癌	ceRNA(MALAT1/miR-126-5p/VEGFA)	[19]
			甲状腺癌	促进 FGF2	[22]
			胃癌	VE-cadherin/ β -catenin 复合体	[23]
HOTAIR	上调	促进	神经胶质瘤	促进 VEGFA	[27]
			鼻咽癌	促进 VEGFA 转录或 HOTAIR/GRP78/VEGFA/Ang2	[28]
H19	上调	促进	神经胶质瘤	ceRNA(H19/miR-29a/VASH2 或 H19/miR-138/HIF-1 α /VEGF)	[32-33]
致癌性 lncRNAs			膀胱癌	ceRNA(H19/miR-29b-3p/DNMT3B)	[34]
			食管鳞状细胞癌	ceRNA(DANCR/miR-4707/FOXC2)	[39]
DANCR	上调	促进	卵巢癌	ceRNA(DANCR/miR-145/VEGFA)	[9]
			胆管细胞癌	ceRNA(DANCR/miR-345-5p)	[13]
			神经胶质瘤	ceRNA(DANCR/miR-216a-Lgr5 或 PI3K/AKT)	[40]
			骨肉瘤	ceRNA(TUG1/miR-143/HIF-1 α)	[43]
TUG1	上调	促进	卵巢癌	TUG1-LRG1-肿瘤生长因子- β 信号转导	[44]
			神经胶质瘤	ceRNA(TUG1/miR-299/VEGFA)	[45]
			肝母细胞瘤	ceRNA [(TUG1/miR-34-a/VEGFA)]	[46]
HULC	上调	促进	肝癌	ceRNA(HULC/miR-107/E2F1/SPHK1)	[51]
			神经胶质瘤	HULC/PI3K/Akt/mTOR/ESM-1	[52]
抗癌性 lncRNAs			乳腺癌	抑制 AKT 信号通路	[57]
MEG3	上调	促进	卵巢癌	ceRNA(MEG3/miR-421/PDGFR α /Notch1)	[58]
	上调	促进	肺腺癌	促进 AKT 信号通路	[59]
GAS5	下调	抑制	结直肠癌	阻断 Wnt/ β -catenin 信号	[61]
			肺癌	ceRNA(GAS5/miR-29-3p/PTEN/PI3K 或 AKT)	[62]

促进作用。Li 等^[58]发现,MEG3 在肺腺癌中高表达,并通过 AKT 信号通路上调 VEGFA、TGF- β 1、bFGF 和 MMP-9 等血管生成相关因子的表达促进肺腺癌 NCI-H1299 和 NCI-H358 细胞的血管生成,与既往研究结果矛盾的原因是与 lncRNAs 在不同细胞系中的表达具有特异性;此外,MEG3 在卵巢癌中高表达,并可通过与野生型血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDG-FRA) 竞争性结合 miR-421 而上调 PDGFRA 表达,活化 Notch1 信号通路,促进血管生成^[59]。关于 MEG3 在肿瘤血管生成中的作用还需要进一步的研究探明。

2.2.2 GAS5 生长停滞特异基因 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 是位于人染色体 1q25.1 上的转录本,通常被认为是一种抗癌性 lncRNA,在膀胱癌、乳腺癌及胃癌等多种恶性肿瘤中低表达,并与肿瘤大小、分期和分级呈负相关,过表达 GAS5 会抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移,从而促进肿瘤细胞凋亡^[60]。研究显示,Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌中常被激活并促进血管生成和远处转移,GAS5 可通过阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制结直肠癌血管生成、侵袭及转移^[61]。此外,GAS5 在肺癌组织、细胞及外泌体中低表达。外泌体 GAS5 可与张力蛋白同源磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的 mRNA 竞争性结合 miR-29-3p,上调 PTEN 表达,抑制 PI3K 和 AKT 磷酸化,从而抑制人脐静脉内皮细胞的增殖和血管生成能力,并促进其凋亡,但该实验仅局限于体外细胞实验,有待在体内进一步验证^[62]。

3 总结与展望

目前,有越来越多的研究关注 lncRNAs 在肿瘤血管生成中的作用。不同的 lncRNAs 对肿瘤血管生成的作用及靶点各不相同,同一种 lncRNA 在不同肿瘤中的血管生成作用靶点也并不相同;各种 lncRNAs 调控血管生成的相关机制尚未完全阐明,甚至还有部分研究结果存在明显差异;关于 lncRNAs 调控肿瘤血管生成的相关研究暂局限于体内和体外实验,临床上未见靶向 lncRNAs 的抗血管生成药物及治疗相关研究。因此,关于 lncRNAs 与肿瘤血管生成的关系有待进一步研究与探索。不过,随着研究的不断深入,lncRNAs 有望成为恶性肿瘤远处转移的诊断指标及抗肿瘤血管生成的潜在作用靶

点,为恶性肿瘤的诊治提供新的思路。

参考文献

- [1] 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.
- [2] CHEN Y Z, WANG D D, PENG H, et al. Epigenetically upregulated oncoprotein PLCE1 drives esophageal carcinoma angiogenesis and proliferation via activating the PI-PLC ϵ -NF- κ B signaling pathway and VEGF-C/Bcl-2 expression [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 1. DOI: 10.1186/s12943-018-0930-x.
- [3] CHENG C, ZHANG Z C, CHENG F L, et al. Exosomal lncRNA RAMP2-AS1 derived from chondrosarcoma cells promotes angiogenesis through miR-2355-5p/VEGFR2 axis [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 3291-3301. DOI: 10.2147/OTT.S244652.
- [4] KRZYWINSKA E, KANTARI-MIMOUN C, KERDILES Y, et al. Loss of HIF-1 α in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1597. DOI: 10.1038/s41467-017-01599-w.
- [5] BATLLE R, ANDRÉS E, GONZALEZ L, et al. Regulation of tumor angiogenesis and mesenchymal-endothelial transition by p38 α through TGF- β and JNK signaling [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3071. DOI: 10.1038/s41467-019-10946-y.
- [6] MENG J, LIU Y R, HAN J X, et al. Hsp90 β promoted endothelial cell-dependent tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 72. DOI: 10.1186/s12943-017-0640-9.
- [7] LEE J M, ABDEEN A A, HEDHLI J, et al. Melanoma topology reveals a stem-like phenotype that promotes angiogenesis [J]. Sci Adv, 2017, 3(10): e1701350. DOI: 10.1126/sciadv.1701350.
- [8] ZHU Q, LI J C, WU Q, et al. Linc-OIP5 in the breast cancer cells regulates angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through YAP1/Notch/NRP1 signaling circuit at a tumor microenvironment [J]. Biol Res, 2020, 53(1): 5. DOI: 10.1186/s40659-020-0273-0.
- [9] LIN X J, YANG F, QI X R, et al. LncRNA DANCRCR promotes tumor growth and angiogenesis in ovarian cancer through direct targeting of miR-145 [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(12): 2286-2296. DOI: 10.1002/mc.23117.
- [10] SUN S L, SHU Y G, TAO M Y. LncRNA CCAT2 promotes angiogenesis in glioma through activation of VEGFA signalling by sponging miR-424 [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 468(1-2): 69-82. DOI: 10.1007/s11010-020-03712-y.
- [11] DING X Y, JIA X M, WANG C, et al. A DHX9-lncRNA-MDM2 interaction regulates cell invasion and angiogenesis of cervical cancer [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(9): 1750-1765. DOI: 10.1038/s41418-018-0242-0.
- [12] LI W, FU Q, MAN W L, et al. LncRNA OR3A4 participates in the angiogenesis of hepatocellular carcinoma through modulating AGGF1/Akt/mTOR pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 849: 106-114. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.049.
- [13] ZHU C Y, FAN C R, ZHANG Y L, et al. LncRNA DANCRCR affected cell growth, EMT and angiogenesis by sponging miR-

- 345–5p through modulating Twist1 in cholangiocarcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5): 2321–2334. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20498.
- [14] QIN L M, ZHONG M L, ADAH D, et al. A novel tumour suppressor lncRNA F630028010Rik inhibits lung cancer angiogenesis by regulating miR–223–3p [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3549–3559. DOI: 10.1111/jcmm.15044.
- [15] DAI X F, LIANG Z W, LIU L Y, et al. Silencing of MALAT1 inhibits migration and invasion by sponging miR–1–3p in prostate cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3499–3508. DOI: 10.3892/mmr.2019.10602.
- [16] LIU C, LI H F, JIA J, et al. High metastasis–associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) expression promotes proliferation, migration, and invasion of non–small cell lung cancer via ERK/mitogen–activated protein kinase (MAPK) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5143–5149. DOI: 10.12659/MSM.913308.
- [17] LIU P H, LI X Z, CUI Y, et al. LncRNA–MALAT1 mediates cisplatin resistance via miR–101–3p/VEGF–C pathway in bladder cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(11): 1148–1157. DOI: 10.1093/abbs/gmz112.
- [18] LIU X J, ZHANG P, LI Y M, et al. The AMPK–mTOR axis requires increased MALAT1 expression for promoting granulosa cell proliferation in endometriosis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 21. DOI: 10.3892/etm.2020.9453.
- [19] SUN Z Q, OU C L, LIU J B, et al. YAP1–induced MALAT1 promotes epithelial–mesenchymal transition and angiogenesis by sponging miR–126–5p in colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2019, 38(14): 2627–2644. DOI: 10.1038/s41388–018–0628–y.
- [20] HOU Z H, XU X W, FU X Y, et al. Long non–coding RNA MALAT1 promotes angiogenesis and immunosuppressive properties of HCC cells by sponging miR–140 [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 318(3): C649–C663. DOI: 10.1152/ajp-cell.00510.2018.
- [21] HUANG X J, XIA Y, HE G F, et al. MALAT1 promotes angiogenesis of breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2683–2689. DOI: 10.3892/or.2018.6705.
- [22] HUANG J K, MA L, SONG W H, et al. LncRNA–MALAT1 promotes angiogenesis of thyroid cancer by modulating tumor–associated macrophage FGF2 protein secretion [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4821–4830. DOI: 10.1002/jcb.26153.
- [23] LI Y, WU Z Z, YUAN J, et al. Long non–coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2017, 395: 31–44. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.035.
- [24] ZHANG P, HA M, LI L B, et al. MicroRNA–3064–5p sponged by MALAT1 suppresses angiogenesis in human hepatocellular carcinoma by targeting the FOXA1/CD24/Src pathway [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 66–81. DOI: 10.1096/fj.201901834R.
- [25] ZHANG Y F, GUO J F, CAI E, et al. HOTAIR maintains the stemness of ovarian cancer stem cells via the miR–206/TBX3 axis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(2): 112218. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112218.
- [26] JIANG J H, WANG S H, WANG Z H, et al. HOTAIR promotes paclitaxel resistance by regulating CHEK1 in ovarian cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86(2): 295–305. DOI: 10.1007/s00280–020–04120–1.
- [27] MA X, LI Z H, LI T, et al. Long non–coding RNA HOTAIR enhances angiogenesis by induction of VEGFA expression in glioma cells and transmission to endothelial cells via glioma cell derived–extracellular vesicles [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5012–5021.
- [28] FU W M, LU Y F, HU B G, et al. Long noncoding RNA HotaIR mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4): 4712–4723. DOI: 10.18632/oncotarget.6731.
- [29] WU K J, LIU F L, WU W R, et al. Long non–coding RNA HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) suppresses the angiogenesis of human placentation by inhibiting vascular endothelial growth factor A expression [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019, 31(2): 377–385. DOI: 10.1071/RD18118.
- [30] CHEN C, LIU W R, ZHANG B, et al. LncRNA H19 downregulation confers erlotinib resistance through upregulation of PKM2 and phosphorylation of AKT in EGFR–mutant lung cancers [J]. *Cancer Lett*, 2020, 486: 58–70. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.05.009.
- [31] WANG F, RONG L, ZHANG Z K, et al. LncRNA H19–derived miR–675–3p promotes epithelial–mesenchymal transition and stemness in human pancreatic cancer cells by targeting the STAT3 pathway [J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4771–4782. DOI: 10.7150/jca.44833.
- [32] JIA P, CAI H, LIU X B, et al. Long non–coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma–associated endothelial cells by inhibiting microRNA–29a [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(2): 359–369. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.009.
- [33] LIU Z Z, TIAN Y F, WU H, et al. LncRNA H19 promotes glioma angiogenesis through miR–138/HIF–1 α /VEGF axis [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(1): 111–118. DOI: 10.4149/neo_2019_190121N61.
- [34] LV M X, ZHONG Z Y, HUANG M G, et al. LncRNA H19 regulates epithelial–mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by miR–29b–3p as competing endogenous RNA [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2017, 1864(10): 1887–1899. DOI: 10.1016/j.bbamer.2017.08.001.
- [35] QU X H, SHI Y L, MA Y, et al. LncRNA DANCER regulates the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma cells via altering miR–216a–5p expression [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 1281–1293. DOI: 10.1007/s13577–020–00411–0.
- [36] WANG N, ZHANG C G, WANG W L, et al. Long noncoding RNA DANCER regulates proliferation and migration by epigenetically silencing FBP1 in tumorigenesis of cholangiocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 585. DOI: 10.1038/s41419–019–1810–z.
- [37] CHEN Z Y, CHEN X, XIE R H, et al. DANCER promotes metastasis and proliferation in bladder cancer cells by enhancing IL–11–STAT3 signaling and CCND1 expression [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(2): 326–341. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.12.015.
- [38] LIANG H L, ZHANG C Y, GUAN H Y, et al. LncRNA DANCER promotes cervical cancer progression by upregulating ROCK1 via sponging miR–335–5p [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7266–7278. DOI: 10.1002/jcp.27484.
- [39] BI Y H, GUO S X, XU X Q, et al. Decreased ZNF750 promotes angiogenesis in a paracrine manner via activating DAN–

- CR/miR-4707-3p/FOXC2 axis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 296. DOI: 10.1038/s41419-020-2492-2.
- [40] WANG W, LI Y L, MA Q H, et al. Differentiation antagonizing non-protein coding RNA modulates the proliferation, migration, and angiogenesis of glioma cells by targeting the miR-216a/LGR5 axis and the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 2439-2449. DOI: 10.2147/OTT.S196851.
- [41] LV D, XIANG Y, YANG Q, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis, autophagy in clear cell renal cell carcinoma via miR-31-5p/FLOT1 axis [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 5857-5868. DOI: 10.2147/OTT.S254634.
- [42] LEI L, MOU Q W. Exosomal taurine up-regulated 1 promotes angiogenesis and endothelial cell proliferation in cervical cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(8): 717-725. DOI: 10.1080/15384047.2020.1764318.
- [43] YU X, HU L, LI S Y, et al. Long non-coding RNA Taurine up-regulated gene 1 promotes osteosarcoma cell metastasis by mediating HIF-1 α via miR-143-5p [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(4): 280. DOI: 10.1038/s41419-019-1509-1.
- [44] FAN M J, LI C Y, HE P J, et al. Knockdown of long noncoding RNA-*taurine-upregulated gene 1* inhibits tumor angiogenesis in ovarian cancer by regulating leucine-rich α -2-glycoprotein-1 [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(6): 562-570. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000734.
- [45] CAI H, LIU X, ZHENG J, et al. Long non-coding RNA taurine upregulated 1 enhances tumor-induced angiogenesis through inhibiting microRNA-299 in human glioblastoma [J]. *Oncogene*, 2017, 36(3): 318-331. DOI: 10.1038/onc.2016.212.
- [46] DONG R, LIU G B, LIU B H, et al. Targeting long non-coding RNA-TUG1 inhibits tumor growth and angiogenesis in hepatoblastoma [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2278. DOI: 10.1038/cddis.2016.143.
- [47] HU T L, GAO Y. β -Elemene suppresses tumor growth of diffuse large B-cell lymphoma through regulating lncRNA HULC-mediated apoptotic pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20190804. DOI: 10.1042/BSR20190804.
- [48] LIU Y X, FENG J Y, SUN M M, et al. Long non-coding RNA HULC activates HBV by modulating HBx/STAT3/miR-539/APOBEC3B signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 158-170. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.008.
- [49] SU W, TANG J, WANG Y F, et al. Long non-coding RNA highly up-regulated in liver cancer promotes epithelial-to-mesenchymal transition process in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2645-2655. DOI: 10.1111/jcmm.14160.
- [50] YIN D X, LI Y Z, FU C G, et al. Pro-angiogenic role of LncRNA HULC in microvascular endothelial cells via sequestering miR-124 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2188-2202. DOI: 10.1159/000495060.
- [51] LU Z P, XIAO Z L, LIU F B, et al. Long non-coding RNA HULC promotes tumor angiogenesis in liver cancer by up-regulating sphingosine kinase 1 (SPHK1) [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 241-254. DOI: 10.18632/oncotarget.6280.
- [52] ZHU Y, ZHANG X B, QI L S, et al. HULC long noncoding RNA silencing suppresses angiogenesis by regulating *ESM-1* via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human gliomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 14429-14440. DOI: 10.18632/oncotarget.7418.
- [53] TAO P P, YANG B L, ZHANG H Y, et al. The overexpression of lncRNA MEG3 inhibits cell viability and invasion and promotes apoptosis in ovarian cancer by sponging miR-205-5p [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 869-879.
- [54] WU X B, LI J L, REN Y H, et al. MEG3 can affect the proliferation and migration of colorectal cancer cells through regulating miR-376/PRKD1 axis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5740-5751.
- [55] XU D J, LIU T J, HE L, et al. LncRNA MEG3 inhibits HMEC-1 cells growth, migration and tube formation via sponging miR-147 [J]. *Biol Chem*, 2020, 401(5): 601-615. DOI: 10.1515/hsz-2019-0230.
- [56] HE C, YANG W, YANG J, et al. Long noncoding RNA MEG3 negatively regulates proliferation and angiogenesis in vascular endothelial cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(6): 475-481. DOI: 10.1089/dna.2017.3682.
- [57] ZHANG C Y, YU M S, LI X, et al. Overexpression of long non-coding RNA MEG3 suppresses breast cancer cell proliferation, invasion, and angiogenesis through AKT pathway [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317701311. DOI: 10.1177/1010428317701311.
- [58] LI H, WANG J, LV S, et al. Long noncoding RNA MEG3 plays a promoting role in the proliferation, invasion, and angiogenesis of lung adenocarcinoma cells through the AKT pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 16143-16152. DOI: 10.1002/jcb.28895.
- [59] YE W P, NI Z T, SHEN Y C, et al. Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNA-Meg3/miR-421/PDGFR α axis [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(6): 1296-1312. DOI: 10.3892/ijo.2019.4887.
- [60] LI G P, QIAN L, TANG X Q, et al. Long non-coding RNA growth arrest-specific 5 (GAS5) acts as a tumor suppressor by promoting autophagy in breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2460-2468. DOI: 10.3892/mmr.2020.11334.
- [61] SONG J P, SHU H C, ZHANG L, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits angiogenesis and metastasis of colorectal cancer through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 6937-6951. DOI: 10.1002/jcb.27743.
- [62] CHENG Y, DAI X, YANG T, et al. Low long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 expression in the exosomes of lung cancer cells promotes tumor angiogenesis [J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 2476175. DOI: 10.1155/2019/2476175.

校稿: 李征 刘颖

本文引用格式: 李彬, 廖前进, 师颖瑞. 长链非编码 RNA 调控肿瘤血管生成的研究进展[J]. *肿瘤药 学*, 2024, 14(5): 536-542. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.03.

Cite this article as: LI Bin, LIAO Qianjin, SHI Yingm. Research progress of long non-coding RNAs in regulating tumor angiogenesis [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 536-542. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.03.