

LncRNA-KAT7 在鼻咽癌中的表达及对化疗敏感性的影响

李志勇, 马 鹏, 冯 俊, 彭 涛, 张欣平, 杨荃荃
(南充市中心医院, 四川 南充 637000)

摘 要: [目的] 探讨 lncRNA-KAT7 在晚期鼻咽癌患者中的表达及对顺铂化疗敏感性的影响。[方法] 选取 86 例晚期鼻咽癌患者的组织标本作为研究组, 选取同时时间段就诊鼻咽良性病变患者的组织标本 86 例作为对照组。比较鼻咽癌组织、癌旁组织和鼻咽良性组织 lncRNA-KAT7 的相对表达量; 研究组患者诱导化疗后评价疗效, 根据疗效分为敏感组和抵抗组, 比较 lncRNA-KAT7 表达水平。比较人鼻咽癌细胞株 CNE1、HONE1、C666-1、CNE-2、5-8F 及鼻咽上皮细胞株 NP69 中 lncRNA-KAT7 表达水平。细胞计数试剂盒 (CCK) 检测转染 KAT7-siRNA 过表达载体对细胞增殖和凋亡的影响。[结果] 鼻咽癌组织 lncRNA-KAT7 相对表达量为 1.05 ± 0.31 , 低于癌旁组织 (1.47 ± 0.48) 和鼻咽良性组织 (2.59 ± 0.73), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。化疗敏感组 lncRNA-KAT7 相对表达量为 1.23 ± 0.34 , 高于抵抗组 (0.78 ± 0.21), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。NP69 细胞中 lncRNA-KAT7 相对表达量为 1.01 ± 0.11 , 高于 CNE1 (0.16 ± 0.03)、HONE1 (0.31 ± 0.07)、C666-1 (0.23 ± 0.04)、CNE-2 (0.32 ± 0.20)、5-8F (0.39 ± 0.16) 细胞, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。KAT7-siRNA 组 lncRNA-KAT7 相对表达量为 5.36 ± 1.15 , 高于阴性对照组 (1.27 ± 0.12) 和空白对照组 (1.24 ± 0.13), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。KAT7-siRNA 组的 IC50 为 12.54 ± 3.43 , 低于阴性对照组 (18.23 ± 3.25), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在顺铂 1、4、8、16 及 $32 \mu\text{mol/L}$ 浓度下 KAT7-siRNA 组细胞凋亡率明显高于阴性对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] lncRNA-KAT7 在鼻咽癌组织中低表达, 上调 lncRNA-KAT7 可以提高鼻咽癌对顺铂的敏感性。

主题词: 鼻咽肿瘤; lncRNA-KAT7; 化疗敏感性

中图分类号: R739.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)10-0863-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.10.B003

Expression of lncRNA-KAT7 in Nasopharyngeal Carcinoma and Its Effect on Chemosensitivity

LI Zhi-yong, MA Peng, FENG Jun, PENG Tao, ZHANG Xin-ping, YANG Quan-quan
(Nanchong Municipal Central Hospital, Nanchong 637000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression of lncRNA-KAT7 in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its effect on chemosensitivity. [Methods] The relative expression levels of lncRNA-KAT7 was detected with RT-PCR in cancer tissues and adjacent tissues of 86 NPC patients (NPC group), and 86 samples of benign nasopharyngeal tissues (control group). The efficacy after induction chemotherapy was evaluated, and patients were divided into a sensitive group and a resistance group according to the efficacy. The expression levels of lncRNA-KAT7 in human nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE1, HONE1, C666-1, CNE-2, 5-8F and nasopharyngeal epithelial cell line NP69 were compared. Cell counting kit (CCK) was used to detect the proliferation and apoptosis after NPC cells were transfected with KAT7-siRNA. [Results] The relative expression of lncRNA-KAT7 in nasopharyngeal carcinoma was 1.05 ± 0.31 , which was lower than that in adjacent tissues (1.47 ± 0.48) and benign nasopharyngeal tissue (2.59 ± 0.73) ($P < 0.05$). The relative expression level of lncRNA-KAT7 in the sensitive group was 1.23 ± 0.34 , which was higher than that in the resistance group (0.78 ± 0.21) ($P < 0.05$). The relative expression of lncRNA-KAT7 in NP69 cells was 1.01 ± 0.11 , which was higher than that of NPC cell lines CNE1 (0.16 ± 0.03), HONE1 (0.31 ± 0.07), C666-1 (0.23 ± 0.04), CNE-2 (0.32 ± 0.20) and 5-8F (0.39 ± 0.16) (all $P < 0.05$). The relative expression level of lncRNA-KAT7 in the KAT7-siRNA group was 5.36 ± 1.15 , which was higher than that in the negative control group (1.27 ± 0.12) and the blank control group (1.24 ± 0.13) ($P < 0.05$). The IC50 of the KAT7-siRNA group was 12.54 ± 3.43 , which was significantly lower than that of the negative control group (18.23 ± 3.25) ($P < 0.05$). The apoptosis rate of the KAT7-siRNA group was significantly higher than that of the negative control group at the concentrations of cisplatin 1, 4, 8, 16, and $32 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). [Conclusion] lncRNA-KAT7 is under-expressed in nasopharyngeal carcinoma, and up-regulation of lncRNA-KAT7 can increase the sensitivity of nasopharyngeal carcinoma to cisplatin.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; lncRNA-KAT7; chemosensitivity

鼻咽癌是由鼻咽黏膜上皮引起的头颈部恶性肿瘤, 最常见于鼻咽隐窝, 并可侵入邻近组织^[1]。在我

国鼻咽癌已经成为耳鼻咽喉恶性肿瘤的主要癌种和病死因素, 发病率在 20 岁以上的人群中随着年龄增长递增, 防控形势严峻^[2-3]。

放疗是鼻咽癌的主要治疗方法, 但是由于许多患者在确诊时已是晚期, 并需要结合化疗药物进行治疗, 而患者的耐药会不可避免的影响药效, 从而

基金项目: 四川省卫健委课题 (17PJ407)

通信作者: 杨荃荃, 副主任医师, 硕士; 南充市中心医院口腔科, 四川省南充市顺庆区人民南路 97 号 (637000); E-mail: 1067808245@qq.com

收稿日期: 2020-04-01; **修回日期:** 2020-06-20

影响患者预后, 顺铂作为临床治疗鼻咽癌常用化疗药物, 正面临这个严峻问题, 因此化疗敏感性的研究成为肿瘤治疗的关键一环, 具有重要意义^[4-5]。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 是一类非编码 RNA 分子, 是一种参与癌症发展和进展的新型分子, 染色质组织、转录和转录后调控中发挥重要的调节作用, 其表达量与癌症发展密切相关^[6-7], lncRNA 对癌症的化疗敏感性也具有影响^[8-9]。KAT7 是位于人类 17 号染色体上的 lncRNA, 加上 hg19 区域, 包含 575 个不带 5' cap structure 3' 聚腺苷酸尾巴的转录本, 研究指出, lncRNA-KAT7 含量表达与鼻咽癌密切相关, 但其化疗敏感性的影响并未研究^[10], 临床关于 lncRNA-KAT7 对鼻咽癌化疗敏感性影响的研究也较少有研究。本研究探讨 lncRNA-KAT7 在晚期鼻咽癌患者中的表达及对顺铂化疗敏感性的影响, 以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月南充市中心医院手术切除的 86 例鼻咽癌组织及其配对癌旁组织 (距肿瘤边缘 > 5cm) 标本, 年龄 20~75 岁, 纳入标准: 研究组患者均通过病理诊断学确诊为原发性鼻

咽癌, TNM 分期 III~IVB 期; 未接受放、化疗治疗, 无明显放、化疗禁忌证; 临床资料完整。排除标准: 远处转移; 严重心、肝、肾功能不全; 严重神经系统疾病; 继发性肿瘤、多发性肿瘤患者; 无法耐受放化疗; 妊娠及哺乳期女性; 临床资料不全。同时选取我院同时时间段就诊慢性鼻咽炎患者的组织标本 86 例, 作为对照组, 年龄 20~75 岁。两组患者一般资料比较无明显差异 (Table 1)。本研究通过我院医学伦理委员会同意 [2020 年审 (065) 号], 书信或电话告知所有患者及其家属, 并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 组织标本 lncRNA-KAT7 水平检测

研究组患者切取治疗前的癌症组织及癌旁组织标本, 对照组切取鼻咽组织标本, 获取组织标本后, 肉眼下剔除肿瘤的坏死部分、肌肉和脂肪, 用生理盐水冲洗后在液氮中速冻后移入 -80℃ 冰箱备用。组织先用组织破碎仪进行破碎后提取癌组织和癌旁组织的总 RNA。总 RNA 提取按照 TRIzol RNA (北京柏莱斯特科技发展有限公司) 提取试剂操作说明进行, 所得 RNA 溶解于 RNase Free H₂O。Nano Drop 检测 RNA 浓度及纯度, 保证 RNA 的完整性 (D260nm/D280nm > 2.0)。按照试剂盒说明书特异性反转录后, 进行实时荧光定量聚合酶链反应检测各组 lncRNA-KAT7 的表达。反应条件: 95℃, 2min 预变性; 95℃, 5s; 60℃, 30s; 70℃, 30s, 45 个循环。反应结束后确认扩增曲线及溶解曲线。每个样本设 3 个副孔, 实验重复 3 次。lncRNA-KAT7 相对表达量以 GAPDH 作为内参照。引物设计: lnc RNA-KAT7 上游: 5'-AGCT-CTTGTTGAGCCCTTC-3', 下游: 5'-GGGGCTGTGTGTGATTTTGTG-3'; GAPDH 上游: 5'-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3', 下游: 5'-TCCACCCTGTTGCTGTA-3'。

1.2.2 治疗

研究组患者均接受诱导化疗+放疗+同期化疗的治疗方案。诱导化疗: 顺铂 75mg/m², d₁₋₃+紫杉醇 175mg/m², d₁, 持续静脉滴注, 21d 为 1 个周期, 持续 3 个周期。放疗: 均接受调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy,

Table 1 The general information of patients in two groups

General information	Nasopharyngeal carcinoma patients (%)	Chronic nasopharyngitis patients (%)	t/χ^2	P
Age (years)	51.12±2.01	50.78±4.41	0.651	0.516
Gender				
Male	50	48	0.095	0.758
Female	36	38		
Body weight (kg)	58.12±4.04	59.48±6.22	1.700	0.091
Differentiation degree				
Low differentiation	61 (70.93)	—	—	—
Medium/high differentiation	25 (29.07)	—	—	—
TNM staging				
I~II	46 (53.49)	—	—	—
III~IV	40 (46.51)	—	—	—
Lymph node metastasis				
Yes	51 (59.30)	—	—	—
No	35 (40.70)	—	—	—
Chemotherapy effect				
Sensitive	56 (65.12)	—	—	—
Resistance	30 (34.88)	—	—	—

—: not available

IMRT),原发灶的大体肿瘤靶区剂量为 66.0~70.4Gy/30~32 次,高危、低危临床靶区剂量分别为 60.0Gy/30~32 次和 54.0Gy/30~32 次。正常组织剂量限制及处方剂量要求参见放射治疗器官限量国际指南相关剂量限制标准。同期化疗:顺铂 100mg/m² 静脉滴注 3 次,时间为第 1d、22d、43d。

1.2.3 评价疗效及 lncRNA-KAT7 水平比较

疗效评价:按照实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版,在诱导化疗 3 个周期后进行疗效评价:病灶完全消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径减少至<10mm 为完全缓解(CR);各病灶最大直径总和减少≥30%为部分缓解(PR);靶病灶减小的程度没达到 PR,增加的程度也没达到 PD 水平,介于两者之间为疾病稳定(SD);各病灶最大直径综合增大≥20%或出现新病灶为疾病进展(PD)。CR 和 PR 为化疗敏感,SD 和 PD 为化疗抵抗。将化疗敏感的患者分为敏感组,化疗抵抗的患者分为抵抗组,收取治疗后的癌组织标本,PCR 检测其 lncRNA-KAT7 水平,方法同 1.2.1。

1.2.4 细胞获取及培养

人鼻咽癌细胞株 CNE1、HONE1、C666-1、CNE-2、5-8F 及鼻咽上皮细胞株 NP69 均购置于中国医学科学院基础研究所。鼻咽癌细胞株按常规培养方法于含有 10%胎牛血清、1%青链霉素的 1640 培养基(上海联硕生物科技有限公司)中。置于培养箱中,每 48h 观察培养基颜色变化及生长饱和度换液及传代。细胞处于对数生长期时可用于后续实验。

1.2.5 RNA 提取及反转录

将培养液移入 1.5ml 离心管中,加入 1ml Trizol,混匀,室温静置 5min 加入 0.2ml 氯仿,振荡 15s,静置 2min。4℃离心 12 000r/min,15min,取上清,加入到新的离心管,加入 500μl 异丙醇,4℃离心 12 000r/min,15min,去上层清液,加入 75%乙醇(焦碳酸二乙酯水配制) 1ml,4℃离心 12 000r/min,5min,弃上层清液,室温下自然风干燥沉淀物加入 20μl 焦碳酸二乙酯水沉淀完全溶解。反转录同 1.2.1。

1.2.6 细胞计数试剂盒(Cell Counting Kit,CCK)检测两种癌细胞对顺铂细胞毒性试验

分别在 96 孔板中按照每孔 5×10³ 个细胞接种 100μl 两种细胞悬液,37℃细胞培养箱中预培养 24h。在 CNE-2、5-8F 两种细胞中,按照每孔终浓度

为 0、1、4、8、16、32μmol/L 的浓度梯度加入含顺铂的含血清培养基,继续培养 24 h。弃原孔培养液,每孔用磷酸缓冲液清洗 2 次后加入 100μl 新的培养基及 10μl CCK 混合液,空白对照只加入 100μl 新的培养基及 10μl CCK 混合液。培养 4 h,后使用酶标仪测定 450nm 处的吸光度并计算药物增殖抑制浓度(proliferation inhibition concentration,IC₅₀)。

1.2.7 细胞转染

由赛默飞世尔科技公司设计并合成 KAT7-siRNA 过表达载体(转染特异性 KAT7 siRNA 序列的 KAT7-siRNA 组)和其对应无关对照序列(阴性对照组)和空白载体(空白对照组)。转染前 24h 用胰蛋白酶消化 CNE-2 细胞,融合至约 80%时转染表达载体。细胞在 37℃ 5%CO₂ 培养箱中培养 48h,每 6h 更换 1 次培养基。具体程序参阅工具包说明。Lipofectamine TM 2000 转染试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,编号 11668-027。

1.2.8 CCK 检测转染后顺铂对细胞敏感性影响

转染 24h 后,将阴性对照组及转染组培养液分别按照每孔终浓度为 0、1、2、8、16、32μmol/L 的浓度梯度加入含顺铂的含血清培养基,继续培养 24h,弃去原孔培养液,每孔用磷酸缓冲液清洗 2 次后加入 100μl 新的培养基及 10μl CCK 混合液,空白对照只加入 100μl 新的培养基及 10μl CCK 混合液。继续培养 4h,使用酶标仪测定 450nm 处的吸光度并计算细胞增殖抑制率及 IC₅₀。

1.2.9 流式细胞术检测转染后细胞凋亡变化

用 6 孔板培养细胞,待细胞生长达到 60%~70%,吸出旧培养基,将阴性对照组及 KAT7-siRNA 组分别按照每孔终浓度为 0、1、4、8、16、32μmol/L 的浓度梯度加入含顺铂的含血清培养基,培养 48h,继续培养。将细胞培养液吸出至一合适离心管内,磷酸缓冲液洗涤贴壁细胞一次,加入适量胰酶细胞消化液消化细胞。吸除胰酶细胞消化液,再将所得培养液转移到新的离心管内,1000r/min 离心 5min,弃上清,收集细胞,用磷酸缓冲液轻轻重悬细胞并计数。取 5×10⁴~10×10⁴ 重悬的细胞,200r/min 离心 5min,弃上清,加入 195μl 异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate,Annexin V-FITC)结合液轻轻重悬细胞。加入 5μl Annexin V-FITC,轻轻混匀。室温(20~25℃)避光孵育 10min(可以使用铝箔进行避光)。

200r/min 离心 5min, 弃上清, 加入 190 μ l Annexin V-FITC 结合液重悬细胞。加入 10 μ l 碘化丙啶染色液, 轻轻混匀, 冰浴避光放置。进行流式细胞仪(贝克曼库尔特公司)检测, Annexin V-FITC 为绿色荧光, PI 为红色荧光。

1.3 观察指标

观察两组 lncRNA-KAT7 的相对表达量差异, 化疗敏感组和抵抗组 lncRNA-KAT7 相对表达量差异, lncRNA-KAT7 在不同细胞株的相对表达量差异, 顺铂对两种癌细胞株生长抑制作用, 转染后 CNE-2 细胞 lncRNA-KAT7 相对表达量、细胞增殖抑制率、IC50、细胞凋亡率。

1.4 统计学处理

运用 SPSS19.0 分析数据, 计量资料以 $[n(\%)]$ 表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验。计数资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 事后检验采用 LSD 检验。患者预后分析采用 COX 比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA-KAT7 相对表达量比较

患者癌组织的 lncRNA-KAT7 相对表达量为 1.05 ± 0.31 , 癌旁组织为 1.47 ± 0.48 , 对照组为 2.59 ± 0.73 , 三组比较差异有统计学意义($F=5.524$, $P=0.004$)。鼻咽癌患者癌组织 lncRNA-KAT7 相对表达量明显低于癌旁组织及对照组($t=2.345$, $P=0.047$; $t=6.043$, $P<0.001$)(Figure 1)。

2.2 敏感组和抵抗组 lncRNA-KAT7 相对表达量

诱导化疗 3 个疗程后, 研究组 86 例患者中 CR 0 例、PR 56 例 (65.12%)、PD 26 例 (30.23%)、SD 4 例 (4.65%), 敏感组(CR+PR)56 例 (65.12%)、抵抗组 30 例 (34.88%)。敏感组 lncRNA-KAT7 相对表达量为 1.23 ± 0.34 , 抵抗组为 0.78 ± 0.21 , 敏感组 lncRNA-KAT7 相对表达量明显高于抵抗组, 差异有统计学意义($t=2.252$, $P=0.033$)(Figure 2)。

2.3 lncRNA-KAT7 在不同细胞株的相对表达量

CNE1、HONE1、C666-1、CNE-2、5-8F 及 NP69 细胞株的 lncRNA-KAT7 相对表达量分别为 0.16 ± 0.03 、 0.31 ± 0.07 、 0.23 ± 0.04 、 0.32 ± 0.20 、 0.39 ± 0.16 和 1.01 ± 0.11 , 与 NP69 细胞株比较, CNE1、HONE1、

C666-1、CNE-2 和 5-8F 细胞株 lncRNA-KAT7 相对表达量均较低, 差异均有统计学意义 ($t=14.909$ 、 10.737 、 13.328 、 6.046 、 6.386 , P 均 <0.05)(Figure 3)。

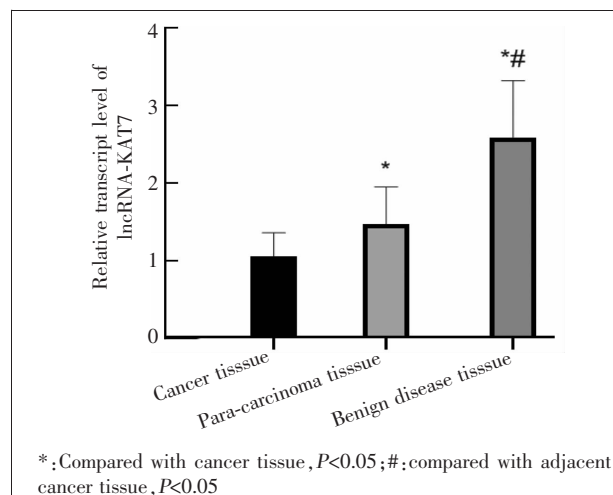


Figure 1 Relative expression of lncRNA-KAT7 in different group

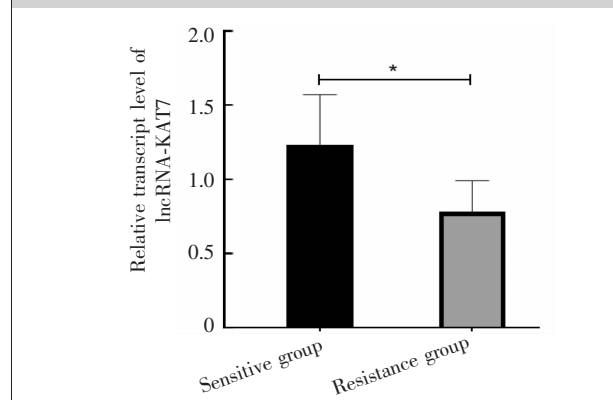


Figure 2 Relative expression of lncRNA-KAT7 in Sensitive and resistance group

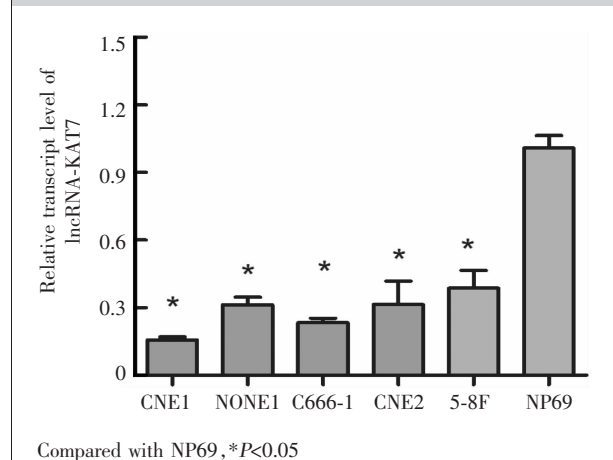


Figure 3 Relative expression of lncRNA-KAT7 in nasopharyngeal carcinoma cell line and nasopharyngeal epithelial cell line

2.4 顺铂对两种癌细胞株生长抑制作用

CNE-2、5-8F 细胞的 IC₅₀ 值分别为 17.36 ± 5.64 μmol/L、8.36 ± 2.67 μmol/L, CNE-2 的 IC₅₀ 明显高于 5-8F 细胞, 差异有统计学意义 ($t=2.885, P=0.028$), 表明 CNE-2 对顺铂更有耐药性, 因此研究选取 CNE-2 细胞进行下一步研究。

2.5 转染后 CNE-2 细胞 lncRNA-KAT7 相对表达量

转染后 CNE-2 细胞 KAT7-siRNA 组、阴性对照组和空白对照组 lncRNA-KAT7 相对表达量分别为 5.36 ± 1.15、1.27 ± 0.12、1.24 ± 0.13, 3 组间差异有统计学意义 ($F=12.001, P<0.001$), KAT7-siRNA 组 lncRNA-KAT7 相对表达量明显高于阴性对照组和空白对照组, 差异均有统计学意义 ($t=7.075, P<0.001; t=7.119, P<0.001$) (Figure 4)。

2.6 转染后细胞增殖抑制率及 IC₅₀

在不同浓度的顺铂下 KAT7-siRNA 组的细胞增殖抑制率均明显高于阴性对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); KAT7-siRNA 组与阴性对照组的 IC₅₀ 值分

别为 12.54 ± 3.43、18.23 ± 3.25, KAT7-siRNA 组的 IC₅₀ 明显低于阴性对照组 ($t=2.408, P=0.043$) (Figure 5)。

2.7 转染后细胞凋亡

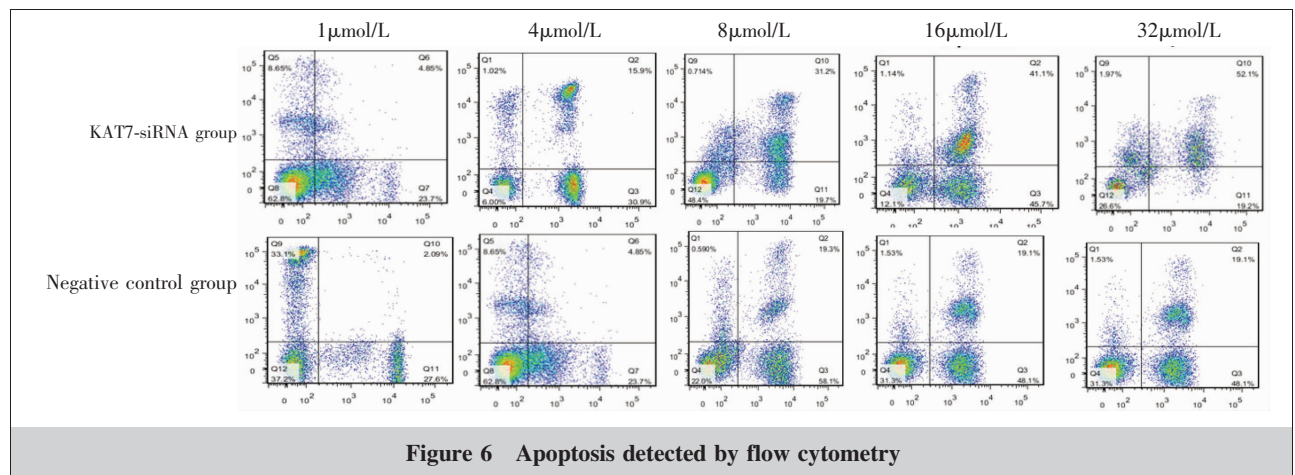
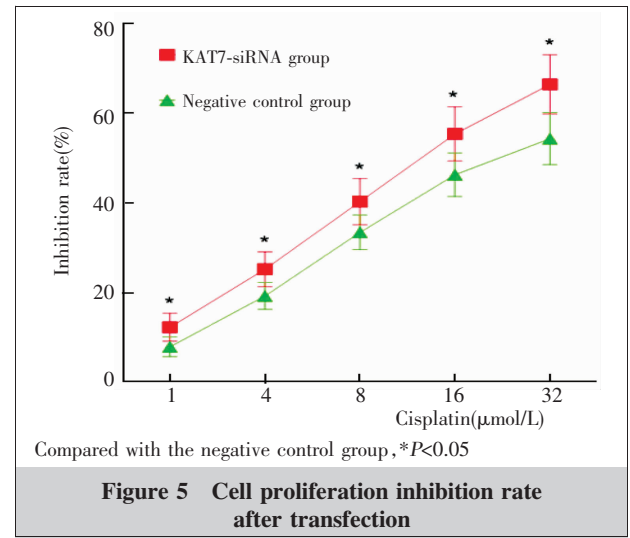
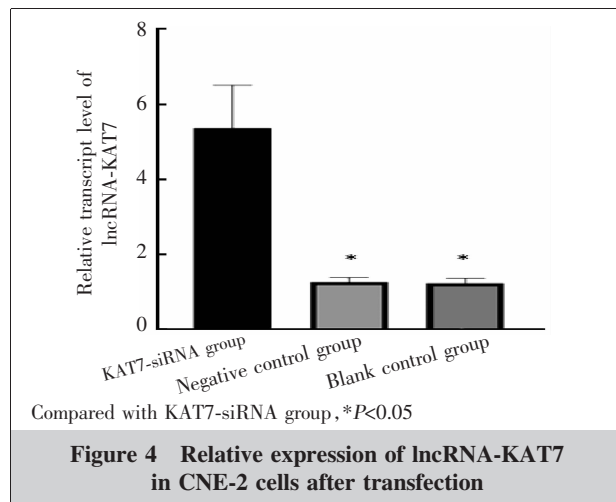
在顺铂 1、4、8、16 及 32 μmol/L 浓度下 KAT7-siRNA 组细胞凋亡率明显高于阴性对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$) (Table 2, Figure 6)。

3 讨论

lncRNA 在癌症发生和发展中起重要作用^[1]。

Table 2 The apoptosis after transfection in each group

Cisplatin	KAT7-siRNA group	Negative control group	<i>t</i>	<i>P</i>
1 μmol/L	5.12 ± 0.42	2.05 ± 0.23	12.822	<0.001
4 μmol/L	15.74 ± 2.36	5.42 ± 1.35	7.591	<0.001
8 μmol/L	31.40 ± 3.31	18.00 ± 3.87	5.263	0.002
16 μmol/L	40.21 ± 3.31	18.90 ± 2.87	9.728	<0.001
32 μmol/L	52.36 ± 5.69	20.36 ± 3.67	9.452	<0.001



Wang 等^[12]发现, lncRNA-KAT7 在结直肠癌细胞系中低表达, 上调其表达后可以抑制细胞的增殖和迁移, 并且可下调 Vimentin、MMP-2、 β -catenin 和 NF- κ B P65 的表达。也有研究发现, 上调 lncRNA-KAT7 能够正向作用于 miRNA-10a, 进而抑制非细胞肺癌细胞的增殖^[13]。本研究发现, 鼻咽癌组织中 lncRNA-KAT7 相对表达量明显低于癌旁组织和鼻咽良性组织, 与罗文娜^[10]的报道一致。另外, NP69 细胞 lncRNA-KAT7 相对表达量均高于 CNE1、HONE1、C666-1、CNE-2、5-8F。过表达 lncRNA-KAT7 后, 细胞增殖抑制率明显升高。说明 lncRNA-KAT7 可能作为抑癌基因在鼻咽癌中发挥作用。然而, lncRNA-KAT7 在肿瘤中的作用机制既往报道较少, 需要未来深入分析。

lncRNA 与肿瘤铂类耐药的关系既往已被证实, 主要机制为: (1) lncRNA 通过调控信号通路引起细胞周期的改变造成耐药; (2) lncRNA 参与调控肿瘤细胞凋亡; (3) lncRNA 作为竞争性内源 RNA 发挥耐药作用; (4) 通过调节耐药相关基因及蛋白参与细胞耐药; (5) lncRNA 通过影响药物转运体系而干扰药物代谢; (6) lncRNA 调节上皮间质转化^[14]。

lncRNA-KAT7 与鼻咽癌的凋亡和上皮间质转化有关^[10, 12], 而凋亡和上皮间质转化又参与了化疗药物耐药^[15], 因此可以推测 lncRNA-KAT7 与化疗敏感性有关。本研究纳入 86 例鼻咽癌患者, 在诱导化疗 3 个周期后进行疗效评价, 结果显示, 化疗敏感组 lncRNA-KAT7 相对表达量明显高于抵抗组, 说明 lncRNA-KAT7 与鼻咽癌的化疗敏感性有关。顺铂是临床上鼻咽癌化疗最有效的药物之一, 以顺铂为基础的联合化疗在鼻咽癌的治疗中有重要地位, 研究肿瘤对顺铂的耐药机制对避免肿瘤复发有重要意义^[16]。本研究选择 CNE-2 细胞对顺铂的耐药性进行研究, 结果显示在不同浓度的顺铂下过表达 KAT7 的细胞抑制率和细胞凋亡均较高, 提示 lncRNA-KAT7 与顺铂的化疗敏感性有关。lncRNA-KAT7 与顺铂耐药关系的机制仍需进一步分析。

本研究的局限性为: (1) 未对患者进行长期随访, lncRNA-KAT7 与鼻咽癌患者预后的关系需要未来进行分析; (2) 未检测患者血清中 lncRNA-KAT7 的表达, 其在鼻咽癌诊断及鉴别诊断中的价值需进一步探讨; (3) 未对 lncRNA-KAT7 参与顺铂耐药的机制进行分析。

综上所述, lncRNA-KAT7 在鼻咽癌组织中低表达, 上调 lncRNA-KAT7 可以提高鼻咽癌对顺铂的敏感性, 未来需对其机制进行深入探讨。

参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64–80.
- [2] Liang X, Yang J, Gao T, et al. Nasopharynx cancer epidemiology in China[J]. China Cancer, 2016, 25(11): 835–840. [梁铨, 杨剑, 高婷, 等. 中国鼻咽癌流行概况[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(11): 835–840.]
- [3] Liu XX, Zhang ZJ, Yu CH. Mortality trend in nasopharynx cancer in Chinese resident from 1987 to 2015 [J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2018, 43(7): 760–766. [刘秋燕, 熊伟, 李程, 等. 长链非编码 RNA 在鼻咽癌中的研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 157–160.]
- [4] Chapman CH, Parvathaneni U, Yom SS. Revisiting induction chemotherapy before radiotherapy for head and neck cancer, part ii: nasopharyngeal carcinoma [J]. Future Oncol, 2017, 13(7): 581–584.
- [5] Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. N Engl J Med, 381(12): 1124–1135.
- [6] Liu QY, Xiong W, Li C, et al. Research progress of long non-coding RNA in nasopharyngeal carcinoma [J]. China Medicine, 2020, 15(1): 157–160. [刘秋燕, 熊伟, 李程, 等. 长链非编码 RNA 在鼻咽癌中的研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(1): 157–160.]
- [7] Khorkova O, Hsiao J, Wahlestedt C. Basic biology and therapeutic implications of lncRNA [J]. Adv Drug Deliv Dev, 2015, 87: 15–24.
- [8] Gong WJ, Yin JY, Li XP, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6): 8349–8358.
- [9] Xu J, Wu J, Fu C, et al. Multidrug resistant lncRNA profile in chemotherapeutic sensitive and resistant ovarian cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 5034–5043.
- [10] Luo WN. Expression and function of long-chain non coding RNA KAT7 in nasopharyngeal carcinoma[D]. Gangzhou: Southern Medical University, 2019. [罗文娜. 长链非编码 RNA KAT7 在鼻咽癌中的表达及其功能研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.]
- [11] Jiang MC, Ni JJ, Cui WY, et al. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(7): 1354–1366.
- [12] Wang Q, He R, Tan T, et al. A novel long non-coding RNA-KAT7 is low expressed in colorectal cancer and acts as a tumor suppressor[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 40.
- [13] Gao Y, Zhao H, Mu L. LncRNA-KAT7 negatively regulates miR-10a through epigenetic pathway to participate in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 18: 1–9.
- [14] Shi C, Cao HX, Lou B, et al. Research progress in the relationship between lncRNA and tumor platinum resistance[J]. Chin J Surg Oncol, 2020, 12(1): 70–78. [施辰, 曹海霞, 娄炳, 等. lncRNA 与肿瘤铂类耐药关系的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(1): 70–78.]
- [15] Sisinni L, Pietrafesa M, Lepore S, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in breast cancer: the balance between apoptosis and autophagy and its role in drug resistance[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 857.
- [16] Gupta R, Kaur N, Singh A, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma-current perspectives [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 1583–1591.