

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1211.006\(2024-11-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241122.1211.006(2024-11-22))

lncRNA 在食管鳞状细胞癌中的研究进展*

李婉雯^{1,2}, 谢升龙², 胡世陈^{1,2}, 何彬^{2△}

(1. 电子科技大学医学院, 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院胸外科, 成都 610002)

[摘要] 食管癌(EC)是消化系统常见的恶性肿瘤,也是全球癌症死亡的重要原因之一。食管鳞状细胞癌(ESCC)作为国内 EC 最常见的病理类型,其发病机制暂未完全明确。随着近年来对长链非编码 RNA(lncRNA)的深入研究,发现其作为重要的生物标志物,在转录及转录后调控等多个生理过程中直接或间接调节下游基因表达,从而调控食管鳞状细胞癌的恶性进展。该文综述了 lncRNA 在食管鳞状细胞癌早期诊断、调节预后、放化疗敏感性及其侵袭转移等方面的研究进展。

[关键词] 长链非编码 RNA;食管癌;食管鳞状细胞癌;生物标志物;肿瘤调控

[中图分类号] R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)23-3662-06

Research progress of long non-coding RNA in esophageal squamous cell carcinoma*

LI Wanwen^{1,2}, XIE Shenglong², HU Shichen^{1,2}, HE Bin^{2△}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610002, China)

[Abstract] Esophageal carcinoma is one of the most common malignant cancer of the digestive system and an important cause of cancer death worldwide. Esophageal squamous cell carcinoma is the most common pathological type of esophageal cancer in China, but its pathogenesis has not been completely clarified. With the in-depth study of long non-coding RNA (lncRNA), it has been found that lncRNA can be used as an important biomarker to directly or indirectly regulate the expression of downstream genes in multiple physiological processes such as transcription and post-transcriptional regulation, thereby regulating the malignant progression of esophageal squamous cell carcinoma. This article reviews the research progress of lncRNA in the early diagnosis, prognosis regulation, radiochemotherapy sensitivity, invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma.

[Key words] long non-coding RNA; esophageal carcinoma; esophageal squamous cell carcinoma; biomarkers; regulation of tumors

食管癌(Esophageal carcinoma, EC)是消化系统常见的恶性肿瘤,根据 2020 年全球癌症数据统计,EC 发病率在所有癌症中排名第十,死亡率排名第六^[1]。EC 包含鳞状上皮细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)、腺癌、神经内分泌肿瘤/癌、淋巴瘤、间叶性肿瘤、黑色素瘤或继发性肿瘤等病理类型^[2],流行病学数据提示中国约 93.7%的 EC 为 ESCC^[3]。ESCC 常用的诊断方式包括普通白光胃镜、内镜窄带成像技术、卢戈氏染色内镜、超声内镜、平扫及增强 CT 等^[4],目前诊断的金标准仍是胃镜穿刺活检

行病理检查^[5]。但 ESCC 患者早期症状不典型,患者就诊时临床病理分期多处于晚期,且 ESCC 具有恶性程度高、复发频繁且多发转移等特点,因此患者预后往往较差,5 年生存率低于 20%^[6]。探索 ESCC 进展早期即显著表达的生物标志物以改善患者预后成为 ESCC 研究中的热点问题。

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸、不参与编码蛋白的 RNA 分子,既往大多数学者认为其不具备生物学功能,近年来发现 lncRNA 在包括胃癌^[7]、直肠

* 基金项目:四川省自然科学基金项目(2022NSFSC0780)。△ 通信作者, E-mail: sy99426@sina.com。

癌^[8]等多种消化系统肿瘤中发挥调控作用。已有研究表明, lncRNA 在肿瘤的恶性进展^[9]、早期诊断^[10]、预测预后^[11]等各方面发挥作用。lncRNA 在表观遗传、转录及转录后多个过程中参与调控细胞生理机制: 在表观遗传水平, lncRNA 可作为信号或引导染色质修复复合物的募集来影响 DNA 或 mRNA 甲基化、染色体结构和修饰状态^[12]; 在转录水平, lncRNA 可通过顺式作用调节基因组近距离基因的表达, 也可通过反式作用调节靶向远端转录激活因子或抑制因子表达, 主要机制包括转录干扰、染色体沉默、直接结合转录因子等^[13]; 在转录后调控水平, lncRNA 可直接参与调控 mRNA 的可变剪切、mRNA 编辑、蛋白翻译及转运等生物学过程; 也可作为内源竞争性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 与相应的微小 RNA (microRNA, miRNA) 内源性竞争, 使其失活从而调节 miRNA 相应靶基因的表达^[14]。在上述作用下, lncRNA 在包括膀胱癌^[15]、乳腺癌^[16]等多种肿瘤的早期诊断、细胞增殖、迁移、侵袭、远处转移及治疗预后等方面都有重要作用。本文旨在综述 lncRNA 在 ESCC 的上述方面所发挥的作用。

1 lncRNA 在 ESCC 恶性进展方面的可能机制

既往研究表明, 多个 lncRNA 在 ESCC 肿瘤组织中的表达量较正常食管上皮组织明显增加, 且多个 lncRNA 在 ESCC 包括细胞增殖、迁移及侵袭、细胞凋亡等各方面促进了肿瘤恶性进展^[17-18]。

1.1 通过竞争性抑制或“海绵作用”于 miRNA

ESCC 的恶性发展主要机制包括上皮-间充质细胞转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[19]、原癌基因高表达^[20]、抑癌基因低表达^[21]、细胞增殖、迁移及侵袭能力提升、细胞凋亡减少, 上述机制通常通过 miRNA-mRNA-下游蛋白轴发挥作用。lncRNA 可通过“海绵作用”吸附 miRNA 或作为 ceRNA 竞争性抑制 miRNA 表达。miRNA 常直接锚定于下游 mRNA 形成转录抑制, 也可以直接调控蛋白翻译, 抑制肿瘤细胞的进展。lncRNA 在与 miRNA 发挥作用后逆转下游靶 mRNA 表达, 使 miRNA 参与的多种生理调节通路发生改变, 促进 ESCC 发生发展。如 LINC00858 通过“海绵”吸附 miR-425-5p, 调节 miR-425-5p/ABL2 轴, 以此促进 ESCC 恶性进展^[22]。BBOX1-as1 通过下调 miR-361-3p 表达促进 ESCC 细胞增殖并抑制细胞凋亡^[23]。PCAT5 通过竞争性抑制 miR-4295, 调节其下游因子 PHF20 表达, 发挥促癌作用^[24]。

1.2 直接作用于下游信号通路

研究发现 lncRNA 通过 HIPPO 信号通路^[25]、p53 基因相关信号通路^[26]、P13K/AKT/mTOR 信号

通路^[27]等调节 ESCC 恶性进展。除通过靶向 miRNA 调节下游信号通路外, lncRNA 也可跳过 miRNA, 直接靶向下游 mRNA, 作用于相应信号通路, 直接调节介导 EMT、泛素化、细胞迁移及侵袭在内的多种生理调节通路而发挥作用。如 SNHG16 可以与 RNA 结合蛋白 (RBP)-真核翻译起始因子 (EIF4A3) 结合并相互作用形成复合物, 该复合物通过下游信号通路影响 ESCC 的发病机制^[28]。AC007128 可能通过丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 和 MAPK/p38 信号通路介导 EMT 过程, 降低上皮标记物的表达, 增加间充质标记物的表达, 促进 ESCC 恶性进展^[29]。

1.3 通过与特定的结合蛋白相结合

lncRNA 可与某些通路的结合蛋白直接结合形成复合物, 调节启动子表达、转录过程、下游靶基因表达, 进一步调控 ESCC 的恶性进展。如 MALAT1 与 RNA 结合蛋白 TRA2 相结合并招募 EZH2 形成 PRC2 复合物, 该复合物对靶位点进行转录抑制, 从而调节 EZH2/ β -catenin 通路^[30]。而 Wnt/ β -catenin 通路是 ESCC 中调控细胞增殖、分化、迁移和恶性发生的关键^[31]。TUG1 也可通过直接结合 Nrf2 蛋白并上调其表达水平, 促进 ESCC 恶性进展^[32]。SNHG17 通过与 c-Jun 蛋白结合形成复合物而上调 c-Myc 表达, 上调 ESCC 细胞 EMT 能力, 促进 ESCC 恶性进展^[33]。以上研究表明 lncRNA 可以通过与相应的蛋白相结合, 在 ESCC 细胞中触发癌变, 同时也表明抑制 lncRNA 可能是 ESCC 治疗的潜在靶点。

2 lncRNA 作为生物标志物在 ESCC 的早期诊断和监测预后中发挥作用

在 ESCC 发生发展的早期即可于肿瘤及癌旁组织中检测出部分 lncRNA 的差异性表达, 因此, 在出现典型症状前通过对 lncRNA 进行筛查来排除或诊断 ESCC 或许成为可能。

2.1 作为生物标志物参与 ESCC 的早期诊断

与正常细胞相比, lncRNA 在 ESCC 的组织及多个细胞系中表达明显上调。这些差异性表达提示 lncRNA 可作为生物标志物在 ESCC 诊断中发挥一定作用。进一步研究提示 lncRNA 对肿瘤诊断的准确性较传统的临床血清学生物标志物如鳞状细胞癌抗体 (squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag) 更高^[30]。但具体选用哪种方式对 lncRNA 进行高效、无创且更为准确的检测仍有待进一步研究。既往发现 lncRNA 主要存在于细胞内, 近年来研究表明, 作为细胞间物质传送的载体, 外泌体可将相应分子信号转导到其他细胞和组织, 通过携带肿瘤遗传信息、调节肿

瘤微环境、促进肿瘤血管形成来干预肿瘤治疗过程^[34]。与胞内 lncRNA 不同,外泌体 lncRNA 不受内源性 RNA 酶影响,其存在形式更加稳定,且主要在调节细胞间信息传导中发挥作用^[35]。lncRNA 作为一种特殊物质,通过外泌体途径传递到受体细胞,引起正常细胞向恶性表型转变,导致恶性肿瘤的发生发展。如外泌体 lncRNA LINC0171 过表达促进 ESCC 发生发展;外泌体来源的 LINC01140 通过调节 Wnt/ β -catenin 通路延缓乳腺癌进展^[36]。由于外泌体 lncRNA 常在恶性肿瘤发生发展早期高表达,其存在形式较为稳定,在体液或渗出液中即可检测,故检测体液或渗出液中外泌体 lncRNA 表达量可能作为一种无创的早期筛查方式对 ESCC 进行早期诊断。然而,并非所有在 ESCC 中上调的 lncRNA 都适合作为早期诊断标志物,如 MALAT1 虽在 ESCC 中表达增强,却主要在晚期肿瘤标本中上调,因而不适合作为早期诊断标志物^[37]。

2.2 lncRNA 与 ESCC 预后相关

lncRNA 可能通过促进 EMT、介导细胞坏死等促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,并促进其侵袭、迁移和恶性进展;ESCC 患者中 lncRNA 高表达者肿瘤恶性程度较高,疾病进展较快,2 年及 5 年生存率普遍较差,因此 lncRNA 在预测 ESCC 患者预后中发挥作用。目前已经证实多个 lncRNA 在 ESCC 细胞中高表达,对其表达量与患者病理分期及 5 年生存率进行统计学分析发现,包括 lncRNA MALAT1、CASC11、PVT1 等在内的多个 lncRNA 表达量与患者病理分期及总生存期呈反比,提示部分 lncRNA 可作为 ESCC 的预后因素^[30]。如 lncRNA CCAT2 在 ESCC 组织和细胞中高表达,高表达组患者总生存期低于低表达组,说明其对 ESCC 患者的不良预后具有较强的预测作用^[38]。

3 lncRNA 在 ESCC 的化疗、放疗、免疫治疗中的作用及其对耐药性的影响

早期 ESCC 临床症状隐匿,难以发现,多数患者在确诊时已为局部晚期或存在远处转移,此时新辅助治疗、辅助治疗成为重要治疗手段。对于 cTis-2N1M0 或 cT3-4aNxM0 期 ESCC 拟行手术者,指南推荐行术前新辅助放化疗以提高根治性切除率、病理完全缓解率、局部肿瘤根治率,进而改善术后长期生存^[39]。对于 ESCC 包括 cTis-2N1-3M0 或 cT3-4aNxM0 期或可疑 cT4b 期食管胃交界部腺癌,指南推荐考虑行围手术期化疗或新辅助化疗^[39]。研究表明,lncRNA 在 ESCC 放化疗及免疫治疗等方面发挥作用。

3.1 作为 ESCC 化疗中的重要靶点

lncRNA 可直接与转录因子结合,调节下游靶蛋白表达,也可作为 ceRNA 与 miRNA 竞争调节下游通路,从而影响 ESCC 的恶性进展。如果可以针对靶点沉默相应的 lncRNA,扭转靶向 miRNA 及通道的表达,可能对 ESCC 患者进行有效治疗,肿瘤降期或抑制进展。如 SNHG1 可作为 ceRNA 直接靶向 CST3,也可调节 miRNA-21 表达以此促进细胞增殖;抑制 SNHG1 可抑制 ESCC 细胞增殖和 EMT 能力^[40]。SLC2A1-AS1 作为“miRNA 海绵”作用于 miR-378a-3p 轴,增加 Glut1 的表达,进一步促进糖酵解相关蛋白的表达,通过促进糖酵解,增加 ESCC 细胞代谢,因此通过沉默 SLC2A1-AS1,从而靶向 SLC2A1-AS1/miR-378a-3p/Glut1 信号轴,以此抑制肿瘤细胞体内外生长、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,并改变 EMT 相关分子和糖酵解相关蛋白^[18]。因此敲低相应 lncRNA 可降低 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,可能成为 ESCC 化疗的重要靶点。

尽管化疗为 ESCC 患者的新辅助治疗和辅助治疗提供了有效的治疗手段,但化疗药物耐药是一个无法避免的问题。2022 年欧洲肿瘤学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南推荐 ESCC 患者一线化疗方案为铂类联合氟嘧啶治疗,其他治疗方案还包括顺铂(cisplatin, DDP)联合应用奥沙利铂或奥沙利铂联合应用卡培他滨等^[41]。多个 lncRNA 在 ESCC 耐药细胞系中表达量明显升高,通常 lncRNA 通过调节下游 miRNA 表达发挥作用,而化疗药物同样针对这些位点发挥药效。ESCC 发生化疗药物耐药的机制可能是 lncRNA 竞争性结合化疗药物作用的下游蛋白,使化疗药物与包括核因子 E2 相关基因 2(Nrf2)、P-糖蛋白(P-gp)蛋白等常见的化疗相关蛋白结合减少,降低药物疗效。研究表明 TUG1 在 DDP 耐药细胞系中表达明显上调,可直接结合并上调 Nrf2 蛋白而不改变相应的 mRNA 表达,且其高表达促进了 P-gp 蛋白的表达,而 P-gp 蛋白是评估肿瘤细胞耐药性的重要指标,所以 lncRNA TUG1 高表达使得 ESCC 细胞对 DDP 产生耐药性^[32]。CCAT1 通过作用于 miR-143-PKL1-BUBR1 轴,发挥间接调控作用,与 DDP 耐药性呈正相关^[42]。多个 lncRNA 可通过与下游 miRNA 作用或通过介导甲基化,调节 ESCC 细胞对化疗药物的耐药性。如 PVT1 通过调节 miR-181a-5p-GLS 轴,增强 ESCC 细胞对 DDP 的耐药性;LINC0141 降低 5-氟尿嘧啶敏感性, HOTAIR 通过介导 MTHFR 甲基化增强 ESCC 细胞 5-氟尿嘧啶耐药性^[43-44]。因此沉默相应“miRNA 海绵”可促进

miRNA 表达,调节下游 mRNA 及蛋白表达,有利于改善其化疗敏感性,提升 EC 患者的辅助治疗效果,从而改善预后,提高总体生存率。

3.2 通过调控放射敏感性在 ESCC 放疗中发挥作用

ESCC 对电离辐射存在固有抗性,且放疗耐性是包括 ESCC 在内的肿瘤局部复发、远处转移甚至引起患者死亡的最重要原因之一,而 lncRNA 在增强和抑制 ESCC 肿瘤细胞放疗敏感性中都发挥了重要作用。lncRNA 可通过调节 4 种途径[DNA 损伤应答、碱基切除修复途径、共济失调毛细血管扩张突变(ATM)途径和各自的 DNA 修复途径]中涉及的下游靶点来降低放疗敏感性。而部分 lncRNA 可通过多种途径提高放疗敏感性,如 NORAD 抑制 miR-199a-5p 表达从而靶向 EEPD1,调节下游 ATR/Chk1 信号通路,从而下调细胞的放疗敏感性^[45]。研究发现 MALAT1 可与 miR-199a 及 HIF1 α 形成转录轴,通过调节 ESCC 中 CKs1 和 YAP 表达,以此造成 ESCC 放疗耐受^[46]。

3.3 在 ESCC 免疫治疗中的调控作用

虽然可切除 ESCC 通过术前或术后化疗、放疗可取得一定的疗效,但其 5 年生存率及术后复发率仍未得到有效改善,近年来免疫治疗为可切除 ESCC 的辅助治疗提供了新的治疗方案。通过应用免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors,ICIs)、嵌合抗原受体 T 细胞疗法和肿瘤疫苗等免疫疗法可对 ESCC 进行有效治疗,提高患者 5 年生存率并降低患者局部复发率^[47-48]。美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)指南推荐 ESCC 的免疫治疗靶点包括程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1,PD-1)、人类表皮生长因子受体 2(growth factor receptor 2,HER-2)等^[49]。随着免疫治疗的开展,如何上调免疫治疗药物对相应靶点的敏感性、增强其疗效,成为 ESCC 免疫治疗的研究热点。lncRNA 可下调 ESCC 的免疫原性和检查点治疗敏感性,上调免疫治疗药物耐药性,降低 ESCC 免疫治疗疗效。因此 lncRNA 或许可作为 ESCC 免疫治疗中新的生物标志物,靶向抑制其表达以降低 ESCC 免疫治疗的耐药性,增强 ICIs 药物的敏感性。如 LINC02096(RIME)可通过调节 PD-1 启动子活性,组成性地增加 PD-L1 在 ESCC 中的表达,并抑制 CD8⁺T 细胞的浸润和激活,抑制 RIME 表达可明显抑制肿瘤发展,提高了 PD-1 单抗治疗的有效性^[50]。以上表明,lncRNA 可作为新的生物标志物,下调其表达可延缓 ESCC 免疫治疗药物耐药性的产生,提高免疫治疗的疗效。

4 总 结

作为生物标志物,lncRNA 在 ESCC 的早期诊断和预测预后中发挥重要作用,如在渗出液中检测 Linc01711 可作为无创的早期诊断和监测指标等,如何应用至临床,成为有待解决的问题;同样,如何对患者进行有效的新辅助治疗或辅助治疗,也是临床工作中需要考虑的问题;lncRNA 作为化疗的重要治疗靶点,其对 DDP、5-氟嘧啶等化疗药物的耐药性也有所影响,从增强、抑制两方面来影响放疗敏感性,并降低了包括吉非替尼在内等多种免疫治疗药物的疗效。此外,lncRNA 常作为“海绵”吸附 miRNA 或作为 ceRNA 竞争性抑制 miRNA 调节下游调节通路,或是与结合蛋白结合进一步调节,或是直接调节某些特定基因的表达,调节 EC 肿瘤细胞或组织的增殖、侵袭、迁移和恶性进展等。敲低 lncRNA 表达以抑制 ESCC 的细胞增殖与侵袭迁移可能减缓或抑制肿瘤的恶性进展,其具体作用机制有待进一步探究。

参考文献

- [1] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2] MORGAN E,SOERJOMATARAM I,RUMGAY H,et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040; new estimates from GLOBOCAN 2020 [J]. Gastroenterology, 2022, 163(3):649-658.
- [3] MAO Y S,GAO S G,WANG Q,et al. Analysis of a registry database for esophageal cancer from high-volume centers in China[J]. Dis Esophagus, 2020,33(8):doz091.
- [4] DEBOEVER N,JONES C M,YAMASHITA K,et al. Advances in diagnosis and management of cancer of the esophagus[J]. BMJ, 2024, 385:e074962.
- [5] GRALNEK I M,CAMUS DUBOC M,GARCIA-PA-GAN J C,et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. Endoscopy,

- 2022,54(11):1094-1120.
- [6] SHEIKH M,ROSHANDEL G,MCCORMACK V,et al. Current status and future prospects for esophageal cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2023,15(3):765.
- [7] FANG D,OU X,SUN K,et al. m6A modification-mediated lncRNA TP53TG1 inhibits gastric cancer progression by regulating CIP2A stability[J]. *Cancer Sci*,2022,113(12):4135-4150.
- [8] XIAO S Y,YAN Z G,ZHU X D,et al. LncRNA DLGAP1-AS2 promotes the radioresistance of rectal cancer stem cells by upregulating CD151 expression via E2F1 [J]. *Transl Oncol*,2022,18:101304.
- [9] XUE S T,ZHENG B,CAO S Q,et al. Long non-coding RNA LINC00680 functions as a ceRNA to promote esophageal squamous cell carcinoma progression through the miR-423-5p/PAK6 axis[J]. *Mol Cancer*,2022,21(1):69.
- [10] ZHOU M,BAO S,GONG T,et al. The transcriptional landscape and diagnostic potential of long non-coding RNAs in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Commun*,2023,14(1):3799.
- [11] ZHANG X,FENG N,WU B,et al. Prognostic value and immune landscapes of cuproptosis-related lncRNAs in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*,2023,15(19):10473-10500.
- [12] HU Z X,LIU Y,WANG J,et al. A novel lncRNA-mediated epigenetic regulatory mechanism in periodontitis[J]. *Int J Biol Sci*,2023,19(16):5187-5203.
- [13] GRAMMATIKAKIS I,LAL A. Significance of lncRNA abundance to function[J]. *Mamm Genome*,2022,33(2):271-280.
- [14] PONTING C P,OLIVER P L,REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*,2009,136(4):629-641.
- [15] CAO H L,LIU Z J,HUANG P L,et al. lncRNA-RMRP promotes proliferation, migration and invasion of bladder cancer via miR-206 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(3):1012-1021.
- [16] AHMADPOUR S T,ORRE C,BERTEVELLO P S,et al. Breast cancer chemoresistance: insights into the regulatory role of lncRNA[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(21):15897.
- [17] LUAN S,YANG Y,ZHOU Y,et al. The emerging role of long noncoding RNAs in esophageal carcinoma: from underlying mechanisms to clinical implications [J]. *Cell Mol Life Sci*,2021,78(7):3403-3422.
- [18] ZHANG Z C,TANG C,DONG Y,et al. Targeting lncRNA-MALAT1 suppresses the progression of osteosarcoma by altering the expression and localization of β -catenin [J]. *J Cancer*,2018,9(1):71-80.
- [19] MCCABE E M,RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Semin Cancer Biol*,2021,75:38-48.
- [20] CHENG R,LI F,ZHANG M,et al. A novel protein RASON encoded by a lncRNA controls oncogenic RAS signaling in KRAS mutant cancers[J]. *Cell Res*,2023,33(1):30-45.
- [21] YAMASHITA K,UPADHYAY S,OSADA M,et al. Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced tumor suppressor genes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Cell*,2002,2(6):485-495.
- [22] LI P,DING H,HAN S,et al. Long noncoding RNA LINC00858 aggravates the progression of esophageal squamous cell carcinoma via regulating the miR-425-5p/ABL2 axis[J]. *Heliyon*,2024,10(6):e27337.
- [23] LU Y H,HE D S,LI Y,et al. LncRNA BBOX1-AS1 contributes to the progression of esophageal carcinoma by targeting the miR-361-3p/COL5A1 axis[J]. *Biochem Genet*,2023,61(4):1351-1368.
- [24] LIU H,YIN H,YANG T,et al. Long non-coding RNA PCAT5 regulates the progression of esophageal squamous cell carcinoma via miR-4295/PHF20[J]. *Heliyon*,2023,9(12):e22086.
- [25] ZHOU X,YAN Z,HOU J,et al. The Hippo-YAP signaling pathway drives CD24-mediated immune evasion in esophageal squamous cell car-

- cinoma via macrophage phagocytosis[J]. *Oncogene*, 2024, 43(7):495-510.
- [26] ZHENG C, LI Z, ZHAO C, et al. YY1 modulates the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma through KIF3B-mediated Hippo signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12):806.
- [27] LEI K, LIANG R, LIANG J, et al. CircPDE5A-encoded novel regulator of the PI3K/AKT pathway inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by promoting USP14-mediated de-ubiquitination of PIK3IP1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):124.
- [28] REN L, FANG X, SHRESTHA S M, et al. LncRNA SNHG16 promotes development of esophageal squamous cell carcinoma by interacting with EIF4A3 and modulating RhoU mRNA stability[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):89.
- [29] ZHANG S, LI J, GAO H, et al. LncRNA profiles enable prognosis prediction and subtyping for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:656554.
- [30] ZHOU X, YAN Z, HOU J, et al. The Hippo-YAP signaling pathway drives CD24-mediated immune evasion in esophageal squamous cell carcinoma via macrophage phagocytosis [J]. *Oncogene*, 2024, 43(7):495-510.
- [31] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.
- [32] ZHANG Z, XIONG R, LI C, et al. LncRNA TUG1 promotes cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells by regulating Nrf2 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(8):826-833.
- [33] SHEN S, LIANG J, LIANG X, et al. SNHG17, as an EMT-related lncRNA, promotes the expression of c-Myc by binding to c-Jun in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(1):319-333.
- [34] ZHANG M, HU S, LIU L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):124.
- [35] XU Z, CHEN Y, MA L, et al. Role of exosomal non-coding RNAs from tumor cells and tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(10):3133-3154.
- [36] GUO C, YI B, WU J, et al. The microbiome in post-acute infection syndrome (PAIS) [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21:3904-3911.
- [37] WANG W, ZHU Y, LI S, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes malignant development of esophageal squamous cell carcinoma by targeting β -catenin via Ezh2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18):25668-25682.
- [38] WU X, FAN Y, LIU Y, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes the development of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting miR-200b to upregulate the IGF2BP2/TK1 axis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:680642.
- [39] OBERMANNOVÁ R, ALSINA M, CERVANTES A, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(10):992-1004.
- [40] ZENG H, ZHOU S, CAI W, et al. LncRNA SNHG1: role in tumorigenesis of multiple human cancers [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):198.
- [41] RAHMANI F, MOHAMMED AL-ASADY A, HANAIE R, et al. Interplay between lncRNA/miRNA and Wnt/ β -catenin signaling in brain cancer tumorigenesis [J]. *EXCLI J*, 2023, 22:1211-1222.
- [42] HU M, ZHANG Q, TIAN X H, et al. LncRNA CCAT1 is a biomarker for the proliferation and drug resistance of esophageal cancer via the miR-143/PLK1/BUBR1 axis [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(12):2207-2217.
- [43] CHEN Z, WANG Q, HUANG L, et al. LncRNA PVT1 confers cisplatin resistance of esophageal cancer cells through modulating the miR-181a-5p-glutaminase (GLS) axis [J]. *Nutr Cancer*, 2023, 75(8):1646-1657.
- [44] HU D, MA A, LU H, et al. LINC00963 promotes cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma by interacting with (下转第 3674 页)