

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.030

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.030>

· 综述 ·

长链非编码 RNA OIP5-AS1 在肿瘤中的研究进展

李晓丹¹, 方学红^{2,3}, 蒋代顺^{2,3}, 林杰¹ 综述 刘义^{3,4}, 邹丽宜¹ 审校

- [1. 广东医科大学(东莞校区)药学院, 广东 东莞 523808; 2. 广东医科大学(湛江校区)药学院, 广东 湛江 524023;
3. 广东医科大学广东天然药物研究与开发实验室, 广东 湛江 524023;
4. 广东医科大学海洋医药研究院, 广东 湛江 524023]

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与肿瘤的发生发展密切相关。LncRNA反义Opa反应蛋白SRNA(Opa interacting protein 5-antisense RNA 1, OIP5-AS1)在多种肿瘤中不仅异常表达, 还发挥癌基因的作用, 是潜在的肿瘤治疗靶点, 并有望成为肿瘤诊断和预后新的标志物。本文就近年来OIP5-AS1在肿瘤中作用的相关研究作一综述, 以期OIP5-AS1的临床应用提供依据。

[关键词] 长链非编码RNA; 反义Opa反应蛋白SRNA; 肿瘤

Research progress of long non-coding RNA OIP5-AS1 in cancer

LI Xiaodan¹, FANG Xuehong^{2,3}, JIANG Daishun^{2,3}, LIN Jie¹, LIU Yi^{3,4}, ZOU Liyi¹

[1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University (Dongguan Campus), Dongguan Guangdong 523808; 2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University (Zhanjiang Campus), Zhanjiang Guangdong 524023; 3. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023; 4. Marine Medicine Research Institute, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524023, China]

Abstract Long non-coding RNA (lncRNA) is closely associated with the occurrence and development of tumors. LncRNA Opa interacting protein 5-antisense RNA 1 (OIP5-AS1) is not only abnormally expressed in a variety of tumors, but also acts as an oncogene. It is a potential tumor for treatment target which is expected to become a new marker for tumor diagnosis and prognosis. In this essay, we will provide a brief overview of the recent relevant studies on the function of OIP5-AS1 in tumors with a view to providing evidence for its clinical use.

Keywords long non-coding RNA; Opa interacting protein 5-antisense RNA; tumors

肿瘤是一种严重影响人类健康的疾病, 在过去的几十年里其发生率和病死率也逐年攀升。尽管我们在肿瘤的手术、放疗、化疗、靶向治疗甚

至免疫治疗方面取得了巨大的进步, 但肿瘤患者的生存率仍然相对较低, 因此迫切需要开发有效的治疗策略并寻找新的肿瘤生物标志物。

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-29

通信作者 (Corresponding author): 刘义, Email: plliu78@sina.com; 邹丽宜, Email: 442516867@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (82073054)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82073054).

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)与多种肿瘤的发生发展密切相关。LncRNA是一类转录长度超过200 nt、没有明显开放阅读框的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[1]。LncRNA起初被认为是基因组转录的“噪音”,是RNA聚合酶II转录的副产物,并不具有生物学功能^[2]。然而,随着相关研究的不断深入,lncRNA被证实虽不编码蛋白质,却能对细胞增殖^[3]、细胞永生化^[4]、调控肿瘤抑制因子^[5]、细胞的凋亡^[6]、肿瘤血管形成^[7]、肿瘤侵袭和转移^[8]、促癌性炎症反应^[9]等多个肿瘤生物学过程进行调控。目前lncRNA已成为肿瘤研究的重点,lncRNA在肿瘤的发生发展过程中扮演了重要的角色,这有可能帮助阐明肿瘤发生发展的复杂机制。而反义Opa反应蛋白5RNA(Opa interacting protein 5-antisense RNA 1, OIP5-AS1)作为一种新发现的lncRNA,在多种肿瘤中表达异常,并在肿瘤细胞恶性生物学行为中发挥重要的调控作用。基于此,本文回顾了近年来OIP5-AS1在肿瘤领域的最新研究并作一综述。

1 OIP5-AS1

OIP5-AS1是lncRNA家族的一员,基因位于染色体15q15.1,主要在细胞质中表达,在哺乳动物的大脑、淋巴结、肾上腺、结肠等组织中普遍存在^[10-11]。OIP5-AS1是编码OIP5基因的反义方向转录产物,哺乳动物的OIP5-AS1与斑马鱼的Cyrano转录本是同源的,最初在斑马鱼中发现Cyrano对中枢神经系统的早期发育起关键作用^[12]。OIP5-AS1基因不仅可以通过控制有丝分裂来抑制细胞周期蛋白-G-相关激酶(cyclin-G-related kinase, GAK)的表达,从而影响细胞分裂和增殖,还可以结合RNA结合蛋白人类抗原R(human antigen R, HuR)而抑制HuR诱导的细胞增殖,进而对细胞生命活动进行调控^[13-15]。此外,也有研究^[16-17]发现:在体外和体内实验中,沉默OIP5-AS1可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,并诱导G₀/G₁周期阻滞。OIP5-AS1不仅在许多疾病如牙周炎^[18]、糖尿病并发症^[19-20]、精神分裂症^[21]和心肌缺血^[22]中起重要作用,还在某些肿瘤发生、发展中明显高表达,并参与某些肿瘤发展过程中复杂的细胞调控机制,可作为生物标志物或者潜在的靶点,用于肿瘤早期筛查、预测预后疗效和判断肿瘤耐药。

2 OIP5-AS1与肿瘤的发生发展

增殖、侵袭和转移是肿瘤的重要生物学特征,影响着肿瘤的发生发展过程。OIP5-AS1可以作为多种肿瘤细胞中的一种竞争性内源RNA(表1)。OIP5-AS1的特异性表达与某些肿瘤的发生发展有关,并在肿瘤的细胞周期、凋亡、血管生成、侵袭与转移等重要生物过程中起极其关键的调控作用。

2.1 OIP5-AS1 与胶质瘤

胶质瘤是神经外科最常见的一种中枢神经系统肿瘤,目前其确切病因尚不十分清楚。OIP5-AS1与胶质瘤的发生发展有密切的相关性。Sun等^[23]在胶质瘤细胞中沉默OIP5-AS1后发现miR-410、Wnt-7b、p-β-catenin、GSK-3β-pS9、c-Myc和cyclin D1的表达水平降低,并诱导胶质瘤细胞的G₀/G₁期细胞周期停滞和凋亡,从而抑制胶质瘤细胞的生长,侵袭和迁移。此外,Liu等^[24]也研究证实:在胶质瘤细胞株中敲低OIP5-AS1的表达,会导致肿瘤细胞的增殖受到抑制,延长肿瘤小鼠的生存期。

2.2 OIP5-AS1 与肺癌

OIP5-AS1与肺癌的恶性生物学过程有关。Mei等^[25]通过蛋白质印迹法和反转录定量PCR发现非小细胞肺癌组织中OIP5-AS1的蛋白质和RNA表达水平失调,敲低OIP5-AS1会减弱非小细胞肺癌的淋巴管的长度和侵袭能力,提出OIP5-AS1通过miR-140-5p/HDAC7/VEGFA轴诱导非小细胞肺癌转移的新机制。Wang等^[26]也发现:OIP5-AS1在肺腺癌组织中的表达明显高于癌旁组织,并与肿瘤大小及生长速度呈正相关,高表达OIP5-AS1的患者总体存活率低于低表达水平的患者。此外,沉默肺腺癌中OIP5-AS1的表达后肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力受到抑制^[27]。

2.3 OIP5-AS1 与宫颈癌

宫颈癌是原发于子宫颈部位的恶性肿瘤,是最常见的妇科恶性肿瘤。OIP5-AS1在宫颈癌中高表达。Chen等^[28]在16例宫颈癌组织和3种宫颈癌细胞中证实OIP5-AS1表达水平高于非肿瘤组织和正常宫颈上皮细胞,沉默OIP5-AS1能有效地抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移等能力。其作用机制可能与调控ROCK1蛋白^[29]及作为miR-143-3p的竞争性内源RNA影响ITGA6的表达^[30]有关。

表1 OIP5-AS1在肿瘤中的生物学功能

Table 1 Biological function of OIP5-AS1 in tumors

| 肿瘤 | 样本 | 表达 | miRNA | 相关基因 | 生物学功能 |
|--------|-------|----|--------------------------------------|---|---------------------------------------|
| 胶质瘤 | 组织、细胞 | 上调 | miR-410 ^[23] | <i>Wnt-7b</i> 、 <i>β-catenin</i> | 沉默可抑制胶质瘤细胞的生长、侵袭和迁移, 同时促进细胞凋亡 |
| | 组织、细胞 | 上调 | miR-367-3p ^[24] | <i>CEBPA</i> 、 <i>TRAF4</i> 、 <i>PIWIL3</i> | 敲除能抑制胶质瘤细胞的进展, 并导致肿瘤的消退 |
| 肺癌 | 细胞 | 上调 | miR-140-5p ^[25] | <i>HDAC7</i> 、 <i>VEGFA</i> | 敲低可减弱淋巴血管的形成和侵袭能力, 调节肺癌中转移能力 |
| | 组织、细胞 | 上调 | miR-378a-3p ^[26] | <i>Ki-67</i> 、 <i>CDK4</i> 、 <i>CDK6</i> | 过度表达显著促进细胞增殖和促进肿瘤的形成 |
| | 组织、细胞 | 上调 | miR-448 ^[27] | <i>Bcl-2</i> | 沉默后抑制癌细胞增殖、迁移、浸润等过程, 同时逆转肺腺癌上皮间质转化的进展 |
| 宫颈癌 | 组织、细胞 | 上调 | miR-143-3p ^[28] | <i>SMAD3</i> | 沉默后抑制了癌细胞数量活力、迁移和侵袭能力 |
| | 细胞 | 上调 | miR-143-3p ^[29] | <i>ROCK1</i> | 耗竭抑制细胞增殖, 促进宫颈癌细胞细胞凋亡 |
| | 组织、细胞 | 上调 | miR-143-3p ^[30] | <i>ITGA6</i> | 沉默后可抑制显著降低了癌细胞的增殖、集落形成和侵袭能力 |
| 肝母细胞瘤 | 组织、细胞 | 上调 | miR-186a-5p ^[31] | <i>ZEB1</i> | 沉默后可抑制肝母细胞瘤的细胞增殖、转移和上皮间质转化进展 |
| 卵巢癌 | 组织、细胞 | 上调 | miR-324-3p ^[32] | <i>NFIB</i> | 沉默后可抑制癌细胞的浸润、迁移和生存能力 |
| 鼻咽癌 | 组织、细胞 | 上调 | miR-203 ^[33] | <i>ZEB2</i> 、 <i>E2F3</i> 和 <i>CDH6</i> | 敲低可抑制了鼻咽癌细胞的增殖, 减少了癌细胞的迁移和浸润 |
| 口腔肿瘤 | 组织、细胞 | 上调 | miR-22-3p、miR-30b-5p ^[34] | <i>CELF1</i> 、 <i>KMT2A</i> 和 <i>KMT2C</i> | 过度表达可增强癌细胞干性 |
| 喉鳞状细胞癌 | 组织、细胞 | 上调 | miR-204-5p ^[35] | — | 过度表达促进了癌细胞的增殖、迁移、浸润和上皮间质转化进展 |
| 膀胱癌 | 组织、细胞 | 上调 | — ^[36] | <i>OIP5</i> | 表达下调可降低膀胱癌细胞活力, 诱导细胞周期停滞, 促进细胞凋亡 |
| 骨肉瘤 | 组织、细胞 | 上调 | miR-223 ^[17] | <i>CDK14</i> | 沉默可抑制癌细胞增殖能力, 加速癌细胞凋亡 |
| 结直肠癌 | 细胞 | 下调 | miR-369-3p ^[37] | <i>DYRK1A</i> | 过表达可抑制癌细胞增殖、诱导其凋亡, 并可增强结直肠癌的放射敏感性 |
| 胰腺导管腺癌 | 组织、细胞 | 上调 | miR-429 ^[38] | <i>FOXD1</i> 、 <i>ERK</i> | 低表达可阻碍了细胞增殖、迁移和上皮间质转化进展 |
| 甲状腺癌 | 组织、细胞 | 上调 | — ^[39] | <i>FXR1</i> 、 <i>YY1</i> 、 <i>CTNNB1</i> | 可激活Wnt/β-catenin信号通路的致癌物质 |
| 多发性骨髓瘤 | 组织、细胞 | 下调 | miR-410 ^[15] | <i>KLF10</i> 、 <i>PTEN</i> 、 <i>AKT</i> | 敲除后促进细胞增殖, 细胞循环进展, 抑制凋亡 |
| | 组织、细胞 | 下调 | miR-27a-3p ^[40] | <i>TSC1</i> | 过度表达抑制了癌细胞增殖和转移, 但促进了癌细胞凋亡 |

2.4 OIP5-AS1 与肝母细胞瘤

肝母细胞瘤由肝细胞前体细胞发展而来, 是一种具有多种分化方式的恶性胚胎性肿瘤。Zhang 等^[31]研究表明: 在80例肝母细胞瘤组织中, OIP5-AS1的表达明显高于相应的癌旁组织, 在有转移的患者中OIP5-AS1的表达水平明显高于无转移者, 且敲低OIP5-AS1可抑制肝母细胞瘤细胞增殖、转移和上皮间质转化进展, 其作用机制可能与调控下游miR-186a-5p/ZEB1有关。

2.5 OIP5-AS1 与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌。研究^[32]发现: OIP5-AS1可以通过“海绵”功能吸附miR-324-3p, 上调NFIB从而加速卵巢癌的进展。该研究提示OIP5-AS1可能是治疗卵巢癌的潜在靶点。

2.6 OIP5-AS1 与头颈部鳞状细胞癌

头颈部鳞状细胞癌包括由口腔、鼻咽腔、鼻窦、唾液腺和喉部的鳞状上皮细胞产生的恶性肿瘤, 是全球第六大常见癌症。OIP5-AS1表达与鼻咽癌发生发展密切相关, 有研究^[33]发现: OIP5-AS1在鼻咽癌患者标本和鼻咽癌细胞系中过表达, 敲除OIP5-AS1可显著抑制体外鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并减慢小鼠鼻咽癌发展的进程。OIP5-AS1在口腔肿瘤发生中发挥关键作用。Arunkumar等^[34]分析了口腔肿瘤和TCGA数据集中的OIP5-AS1表达, 发现OIP5-AS1可在转录后水平调控下游靶基因, 从而参与口腔肿瘤的发生发展。此外, OIP5-AS1在喉鳞状细胞癌组织和细胞系中的表达水平显著增加, 并被证实OIP5-AS1过度表达可促进喉鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移、浸润和上皮间质转化的进程^[35]。

2.7 OIP5-AS1 与膀胱癌

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤, 发病率居泌尿系统恶性肿瘤的首位。OIP5-AS1被证实可在膀胱癌中过表达, 并且与临床进展和总体存活期短有关^[36], 深入研究后发现沉默OIP5-AS1可使膀胱癌细胞系中OIP5的mRNA和蛋白质水平下降, 诱导细胞周期停滞, 促进细胞凋亡。

2.8 OIP5-AS1 与骨肉瘤

骨肉瘤是最常见的骨恶性肿瘤之一, 在儿童和成人中的发病率都较高。OIP5-AS1在骨肉瘤组织和细胞中的均呈现高表达, 并参与了骨肉瘤中多种

信号转导途径的调控^[41-43]。Dai等^[17]发现OIP5-AS1对骨肉瘤具有促进作用, 沉默OIP5-AS1后能显著抑制肿瘤细胞增殖能力, 并诱导肿瘤细胞凋亡。

2.9 OIP5-AS1 与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内最为常见的消化系统恶性肿瘤。结直肠癌的发病机制为基因和表观遗传学改变的不断积累使抑癌基因失活, 并激活癌基因。而OIP5-AS1被发现可在结直肠癌组织和癌细胞中异常表达, 还与结直肠癌耐药有关, 并且与患者的总体生存期相关^[37,44]。Zou等^[37]发现X线照射下的结直肠癌细胞与未接受辐射照射的细胞相比, OIP5-AS1的表达水平较低, 该实验证明过表达OIP5-AS1可通过抑制miR-369-3p来上调其下游靶基因DYRK1A的表达, 从而抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡, 可增强结直肠癌的放射敏感性。

2.10 OIP5-AS1 与胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌是胰腺癌中主要的类型。沉默OIP5-AS1可抑制胰腺导管腺癌细胞增殖、迁移和上皮-间质转化等生物学过程, 而OIP5-AS1过表达则会促进肿瘤细胞增殖, 其分子机制可能与OIP5-AS1靶向miR-429/FOXD1/ERK信号通路有关^[38]。

2.11 OIP5-AS1 与甲状腺癌

甲状腺癌作为一种内分泌恶性肿瘤, 其发病率在世界范围内持续升高。研究^[39]发现: 在甲状腺癌组织和细胞中, OIP5-AS1的表达显著上调, 而敲低OIP5-AS1会抑制细胞增殖和迁移, 进而发现OIP5-AS1可通过FXR1/YY1/CTNNB1轴激活Wnt/ β -catenin信号通路促进甲状腺癌细胞的生长。

OIP5-AS1在多种肿瘤组织和细胞系中的表达显著升高, 在肿瘤的发生、发展和转移复发过程中起至关重要的作用。这些研究结果有望为肿瘤治疗提供一种潜在的创新方法。

3 OIP5-AS1 与肿瘤耐药

肿瘤的化学药物治疗是目前临床应用最广的治疗措施, 然而肿瘤细胞对药物产生的耐药性已成为临床药物取得治疗效果的最大障碍^[45], 最终会导致治疗失败。LncRNA能通过调控耐药相关基因、相关信号通路等机制, 改变癌细胞对药物的敏感度。近年来, OIP5-AS1也被证实参与了调控肿瘤细胞耐药的过程, 影响着肿瘤药物治疗的效果(表2)。

表2 OIP5-AS1在肿瘤耐药中的生物学功能

Table 2 Biological function of OIP5-AS1 in tumor drug resistance

| 肿瘤 | 药物 | 表达 | miRNA | 相关基因 | 耐药生物学功能 |
|------|------|----|---|---------------------|-------------------|
| 骨肉瘤 | 顺铂 | 上调 | miR-377-3p ^[46] 、miR-340-5p ^[16] | FOSL2 | 降低骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性 |
| | 阿霉素 | 上调 | miR-200b-3p ^[47] 、miR-137-3p ^[43] | FN1、PTN | 增加骨肉瘤细胞对阿霉素的耐药性 |
| 结直肠癌 | 奥沙利铂 | 上调 | miR-137 ^[44] | Bax、Bcl-2、Caspase-3 | 降低结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性 |

3.1 OIP5-AS1 与骨肉瘤耐药

OIP5-AS1不仅在骨肉瘤组织及细胞中高表达,而且与骨肉瘤耐药有着很大的关系。Liu等^[46]发现OIP5-AS1在对顺铂耐药的骨肉瘤组织和细胞中表达上调,敲除OIP5-AS1后不仅能抑制细胞的增殖还能增加细胞对顺铂的敏感性,其作用机制与下调miR-377-3p、促进FOSL2表达有关。此外,OIP5-AS1还能通过下调miR-340-5p的表达,从而激活LPAATbeta/PI3K/AKT/mTOR信号通路来增加骨肉瘤细胞MG63-CR和SaOS2-CR对顺铂耐药^[16]。除与顺铂耐药相关外,OIP5-AS1还与骨肉瘤细胞对阿霉素敏感性有关。研究^[47]发现:OIP5-AS1可通过miR-200b-3p调控纤连蛋白-1(FN1)的表达,而FN1在骨肉瘤细胞对阿霉素的敏感性中发挥重要作用。相关的临床研究^[43]也证实化疗后耐药的骨肉瘤患者中OIP5-AS1表达水平明显高于未耐药患者,沉默OIP5-AS1可逆转骨肉瘤细胞对阿霉素的耐药性。上述研究表明OIP5-AS1有望作为骨肉瘤化疗耐药的靶标,并可用于监测骨肉瘤患者的预后效果^[17]。

3.2 OIP5-AS1 与结直肠癌耐药

OIP5-AS1的表达也被证实与结直肠癌的耐药相关,并能影响结直肠癌患者的疗效。沉默OIP5-AS1不仅显著抑制了结直肠癌细胞的增殖、浸润和迁移能力,还显著提高了癌细胞的凋亡率。且研究者^[44]发现:OIP5-AS1可调节结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性,沉默其表达后能显著抑制结直肠癌耐药细胞的生长,并能提高耐药细胞对奥沙利铂的敏感性。

这些研究提示OIP5-AS1在多种肿瘤的耐药中发挥重要作用,有潜力成为判断患者是否耐药的生物标志物。

4 OIP5-AS1 与肿瘤的不良预后

虽然目前肿瘤诊断水平和治疗方法已有很大的改善,但肿瘤患者的预后仍然不佳。有越来越多

的研究者在努力寻找引起肿瘤不良预后的因素,他们发现OIP5-AS1的高表达与不良预后相关^[48],表达水平越高的患者预后普遍比低表达的患者预后更差^[43,47]、生存率更低^[49-50]。

4.1 OIP5-AS1 与甲状腺癌的不良预后

Li等^[39]发现:OIP5-AS1不仅在甲状腺癌组织和细胞中高表达,而且其异常表达与肿瘤淋巴结转移和肿瘤分期密切相关,但与患者年龄和性别无关。上述结果表明OIP5-AS1表达水平可能是甲状腺癌患者的不良预后的独立影响因素。

4.2 OIP5-AS1 与胰腺导管腺癌的不良预后

胰腺导管腺癌患者治疗效果不理想、预后较差,寻找新的预后生物标志物迫在眉睫。Wu等^[38]发现:OIP5-AS1在胰腺导管腺癌组织和细胞系中表达异常,而且OIP5-AS1表达水平与肿瘤大小、远距离转移和肿瘤分期正相关,同时与低表达水平的患者相比具有高水平OIP5-AS1表达的胰腺导管腺癌患者整体生存率更差。

4.3 OIP5-AS1 与喉鳞状细胞癌的不良预后

喉鳞状细胞癌患者经过手术根治性治疗后,预后一般较好、生存率较高,但是若患者肿瘤发展到中晚期或中低分化鳞状细胞癌,患者预后相对较差。研究^[35]发现OIP5-AS1的高表达与喉鳞状细胞癌患者的淋巴结转移和晚期临床分期密切相关。

预后不良是肿瘤导致患者死亡的主要因素,如何科学的判断预后不良是改善患者预后的关键。OIP5-AS1不仅在多种肿瘤中异常表达,而且还是影响肿瘤患者不良预后的相关因素之一,对OIP5-AS1进行深入研究将有助于更准确地评估患者的预后并进行个性化治疗,有助于提高患者的生存率。

5 结语

肿瘤的发生发展是一个多基因、多步骤突变

的过程,但其复杂的发病机制尚未清楚。近年研究证实了OIP5-AS1的异常表达与多种肿瘤恶性特征相关,并参与了对多种信号转导途径的调节,在肿瘤发生发展、治疗和预后过程中起着重要的作用。目前,OIP5-AS1在肿瘤中作用的主要机制还未完全被阐明,仍需要更多深入的工作来揭示OIP5-AS1的致癌作用机制。而且关于OIP5-AS1在不同肿瘤中所发挥的作用还存在一定的争议,如有研究发现在多发性骨髓瘤中,高表达的OIP5-AS1能有效抑制肿瘤细胞的生长^[15,40]。此外,由于基础研究与临床研究之间缺乏有效的桥梁,且临床研究标准不尽统一,导致OIP5-AS1临床应用受限。

因此,面对挑战需要进一步提供更多更完善的临床证据,进一步推进规范化、标准化、多中心的正规实验,来深入研究其临床应用价值。相信随着研究的不断深入,OIP5-AS1能为肿瘤的早期诊断和治疗提供新的思路,也有潜力成为新的治疗靶点和预后标志物,更好地服务于临床。

参考文献

1. Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription[J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1484-1488.
2. Ponting CP, Oliver PL, Reik W, et al. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
3. Wang Z, Yang B, Zhang M, et al. lncRNA epigenetic landscape analysis identifies EPIC1 as an oncogenic lncRNA that interacts with MYC and promotes cell-cycle progression in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 706-720.e9.
4. Chu HP, Cifuentes-Rojas C, Kesner B, et al. TERRA RNA antagonizes ATRX and protects telomeres[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 86-101.e16.
5. Uroda T, Anastasakou E, Rossi A, et al. Conserved pseudoknots in lncRNA MEG3 are essential for stimulation of the p53 pathway[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(5): 982-995.e9.
6. Li J, Li L, Yuan H, et al. Up-regulated lncRNA GAS5 promotes chemosensitivity and apoptosis of triple-negative breast cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(16): 1965-1975.
7. Kumar MM, Goyal R. lncRNA as a therapeutic target for angiogenesis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(15): 1750-1757.
8. Tang F, Wang H, Chen E, et al. lncRNA-ATB promotes TGF- β -induced glioma cells invasion through NF- κ B and P38/MAPK pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23302-23314.
9. Liu B, Sun L, Liu Q, et al. A cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(3): 370-381.
10. Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms[J]. *Cell*, 2013, 154(1): 26-46.
11. Naemura M, Kuroki M, Tsunoda T, et al. The long noncoding RNA OIP5-AS1 is involved in the regulation of cell proliferation[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 77-81.
12. Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, et al. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution[J]. *Cell*, 2011, 147(7): 1537-1550.
13. Kim J, Abdelmohsen K, Yang X, et al. lncRNA OIP5-AS1/cyranosponges RNA-binding protein HuR[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(5): 2378-2392.
14. Kim J, Noh JH, Lee SK, et al. lncRNA OIP5-AS1/cyranosponges suppresses GAK expression to control mitosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49409-49420.
15. Yang N, Chen J, Zhang H, et al. lncRNA OIP5-AS1 loss-induced microRNA-410 accumulation regulates cell proliferation and apoptosis by targeting KLF10 via activating PTEN/PI3K/AKT pathway in multiple myeloma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2975.
16. Song L, Zhou Z, Gan Y, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 causes cisplatin resistance in osteosarcoma through inducing the LPAAT β /PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by sponging the miR-340-5p[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9656-9666.
17. Dai J, Xu L, Hu X, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 accelerates CDK14 expression to promote osteosarcoma tumorigenesis via targeting miR-223[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 1441-1447.
18. Sánchez-Muñoz F, Martínez-Coronilla G, Leija-Montoya AG, et al. Periodontitis may modulate long-non coding RNA expression[J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 95: 95-99.
19. Xie W, Wu D, Ren Y, et al. OIP5-AS1 attenuates microangiopathy in diabetic mouse by regulating miR-200b/ACE2[J]. *World Neurosurg*, 2020, 139: e52-e60.
20. Fu JX, Sun GQ, Wang HL, et al. lncRNA OIP5-AS1 induces epithelial-to-mesenchymal transition and renal fibrosis in diabetic nephropathy via binding to miR-30c-5p[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(3): 961-968.
21. Safari MR, Komaki A, Arsang-Jang S, et al. Expression pattern of long non-coding RNAs in schizophrenic patients[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(2): 211-221.
22. Niu X, Pu S, Ling C, et al. lncRNA Oip5-as1 attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury by sponging miR-29a to activate the SIRT1/AMPK/PGC1 α pathway[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(6): e12818.
23. Sun WL, Kang T, Wang YY, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 targets Wnt-7b to affect glioma progression via modulation of miR-410[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180395.
24. Liu X, Zheng J, Xue Y, et al. PIWIL3/OIP5-AS1/miR-367-3p/CEBPA feedback loop regulates the biological behavior of glioma cells[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4): 1084-1105.
25. Mei J, Liu G, Wang W, et al. OIP5-AS1 modulates epigenetic regulator HDAC7 to enhance non-small cell lung cancer metastasis via miR-140-5p[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(4): 7.

26. Wang M, Sun X, Yang Y, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes proliferation of lung cancer cells and leads to poor prognosis by targeting miR-378a-3p[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8): 939-949.
27. Deng J, Deng H, Liu C, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 functions as an oncogene in lung adenocarcinoma through targeting miR-448/Bcl-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 102-110.
28. Chen X, Xiong D, Yang H, et al. Long noncoding RNA OPA-interacting protein 5 antisense transcript 1 upregulated SMAD3 expression to contribute to metastasis of cervical cancer by sponging miR-143-3p[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5264-5275.
29. Song L, Wang L, Pan X, et al. lncRNA OIP5-AS1 targets ROCK1 to promote cell proliferation and inhibit cell apoptosis through a mechanism involving miR-143-3p in cervical cancer[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(1): e8883.
30. Yang J, Jiang B, Hai J, et al. Long noncoding RNA Opa-interacting protein 5 antisense transcript 1 promotes proliferation and invasion through elevating integrin $\alpha 6$ expression by sponging miR-143-3p in cervical cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 907-916.
31. Zhang Z, Liu F, Yang F, et al. Knockdown of OIP5-AS1 expression inhibits proliferation, metastasis and EMT progress in hepatoblastoma cells through up-regulating miR-186a-5p and down-regulating ZEB1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 14-23.
32. Liu QY, Jiang XX, Tian HN, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 plays an oncogenic role in ovarian cancer through targeting miR-324-3p/NFIB axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(13): 7266-7275.
33. Tang J, Fu C, Li Y, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 promotes the disease progression in nasopharyngeal carcinoma by targeting miR-203[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9850928.
34. Arunkumar G, Anand S, Raksha P, et al. lncRNA OIP5-AS1 is overexpressed in undifferentiated oral tumors and integrated analysis identifies as a downstream effector of stemness-associated transcription factors[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7018.
35. Wang H, Qian J, Xia X, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 serves as an oncogene in laryngeal squamous cell carcinoma by regulating miR-204-5p/ZEB1 axis[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(11): 2177-2184.
36. Wang Y, Shi F, Xia Y, et al. lncRNA OIP5-AS1 predicts poor prognosis and regulates cell proliferation and apoptosis in bladder cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, :[Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jcb.28024.
37. Zou Y, Yao S, Chen X, et al. lncRNA OIP5-AS1 regulates radioresistance by targeting DYRK1A through miR-369-3p in colorectal cancer cells[J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(5): 369-378.
38. Wu L, Liu Y, Guo C, et al. lncRNA OIP5-AS1 promotes the malignancy of pancreatic ductal adenocarcinoma via regulating miR-429/FOXD1/ERK pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 296.
39. Li Q, Chen W, Luo R, et al. Upregulation of OIP5-AS1 predicts poor prognosis and contributes to thyroid cancer cell proliferation and migration[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 279-291.
40. Wang Y, Wang H, Ruan J, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 suppresses multiple myeloma progression by sponging miR-27a-3p to activate TSC1 expression[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 155.
41. Han J, Shen X. Long noncoding RNAs in osteosarcoma via various signaling pathways[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(6): e23317.
42. Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Hussen BM, et al. The critical roles of lncRNAs in the development of osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111217.
43. Sun X, Tian C, Zhang H, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 mediates resistance to doxorubicin by regulating miR-137-3p/PTN axis in osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110201.
44. Liang J, Tian XF, Yang W, et al. Effects of long non-coding RNA Opa-interacting protein 5 antisense RNA 1 on colon cancer cell resistance to oxaliplatin and its regulation of microRNA-137[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(13): 1474-1489.
45. Kibria G, Hatakeyama H, Harashima H, et al. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(1): 4-15.
46. Liu L, Wang S. Long non-coding RNA OIP5-AS1 knockdown enhances CDDP sensitivity in osteosarcoma via miR-377-3p/FOSL2 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3853-3866.
47. Kun-Peng Z, Chun-Lin Z, Xiao-Long M, et al. Fibronectin-1 modulated by the long noncoding RNA OIP5-AS1/miR-200b-3p axis contributes to doxorubicin resistance of osteosarcoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6927-6939.
48. Jiang Z, Cheng P, Luo B, et al. Construction and analysis of a long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA network identified potential prognostic biomarkers in luminal breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4271-4282.
49. Ma YS, Chu KJ, Ling CC, et al. Long noncoding RNA OIP5-AS1 promotes the progression of liver hepatocellular carcinoma via regulating the hsa-miR-26a-3p/EPHA2 axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 229-241.
50. Ren X, He J, Qi L, et al. Prognostic and clinicopathologic significance of long non-coding RNA Opa-interacting protein 5-antisense RNA 1 in multiple human cancers[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 353-361.

本文引用: 李晓丹, 方学红, 蒋代顺, 林杰, 刘义, 邹丽宜. 长链非编码RNA OIP5-AS1在肿瘤中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(4): 962-968. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.030

Cite this article as: LI Xiaodan, FANG Xuehong, JIANG Daishun, LIN Jie, LIU Yi, ZOU Liyi. Research progress of long non-coding RNA OIP5-AS1 in cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 962-968. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.030