

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.07.032

长链非编码 RNA H19 与结直肠癌关系的再认识

周福荣,李龔杼 综述,刘勇敢[△] 审校

广东省中山市人民医院肛肠科,广东中山 528400

摘要:结直肠癌作为消化系统的恶性肿瘤之一,其早期症状不典型,通常确诊时已是晚期,近年来,结直肠癌发病率和病死率呈现上升的趋势;寻找有效的早期诊断标志物及个性化治疗方法迫在眉睫。长链非编码 RNA(lncRNA) H19 参与调控结直肠癌细胞增殖、侵袭、转移等过程,在结直肠癌的诊断、治疗及疗效监测等方面有着重要作用。该文主要概括 lncRNA H19 作为结直肠癌诊断、预后评估生物标志物的现状,同时总结分析 lncRNA H19 参与结直肠癌上皮-间质转化、细胞自噬、化疗耐药、癌症干细胞等过程中扮演的角色。随着研究的深入,lncRNA H19 在结直肠癌中潜在的临床应用价值有望逐一被挖掘,为结直肠癌的早期诊断及靶向干预提供更多的参考。

关键词:长链非编码 RNA; H19; 结直肠癌; 生物标志物; 癌症干细胞; 上皮-间质转化

中图法分类号:R735.3+5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)07-1008-05

Recognition of relationship between long non-coding RNA H19 and colorectal cancer

ZHOU Furong, LI Yanzhu, LIU Yonggan[△]

Department of Proctology, Zhongshan Municipal People's Hospital,

Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: Colorectal cancer (CRC) is one of the malignant tumors of the digestive system, without typical symptoms in early stage, and it is already the late stage when it is diagnosed. In recent years, the incidence rate and mortality rate of colorectal cancer show the increasing trend; Finding effective early diagnostic biomarkers and personalized treatment methods is urgent. Long non coding RNA H19 (lncRNA H19) is involved in regulating the process of proliferation, invasion and metastasis of colorectal cancer cells, and it plays an important role in the diagnosis, treatment and efficacy monitoring of CRC. This article mainly summarizes the current status of lncRNA H19 as a biomarker for the diagnosis and prognosis evaluation of CRC, meanwhile analyzes the role of lncRNA H19 in the processes of epithelial mesenchymal transition (EMT), autophagy, chemotherapy resistance, and cancer stem cells (CSC) in colorectal cancer. With the deepening of research transformation, the potential clinical application value of lncRNA H19 in colorectal cancer is expected to be explored one by one, providing more references for early diagnosis and targeted intervention of colorectal cancer.

Key words: long non-coding RNA; H19; colorectal cancer; biomarkers; cancer stem cells; epithelial mesenchymal transition

2022 年国家癌症中心发布最新癌症统计数据显示:2020 年我国癌症新发病例数和死亡病例数位于全球第 1;2020 年我国结直肠癌新发病例 56 万,排在十大癌症中的第 2 位,发病率和病死率持续上升^[1]。结直肠癌的防治负担日益加重,防控形势异常严峻。随着人口老龄化的加剧及结直肠癌发病的年轻化的防治难度不言而喻,因此寻找高特异度、高灵敏度的生物标志物对结直肠癌进行早期诊断,利用有效的创新药物实施精准靶向干预显得极为重要。研究表明长链非编码(lncRNA) H19(以下简称 H19)在结直肠癌的发病机制中具有重要作用,H19 参与结直肠癌细胞增殖、转移,化疗药物抵抗等诸多过程^[2]。然而,H19 在结直肠癌中的作用机制仍未完全阐明。本综述旨

在归纳、分析 H19 在结直肠癌中的功能,并讨论 H19 在结直肠癌中面临的挑战和可能的应用策略。

1 H19 概述

H19 的长度为 2.3 kb,是较早发现的 lncRNA 之一,其基因位于染色体 11p15.5,通常在胎儿组织中高表达,出生后表达量大幅度减少。研究发现 H19 参与人体多种疾病的病理过程,如炎症反应、细胞再生、血管生成、纤维化等;此外,H19 过表达被认为与人体多系统中癌症的发生、发展有关,例如结直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤等^[3]。H19 在恶性肿瘤中异常表达发挥癌基因作用,其功能复杂、多样,一直是研究的热点。H19 既可以通过调控其靶基因参与结直肠癌发生的复杂过程,又可以作为

[△] 通信作者,E-mail:1990389480@qq.com。

被调控的靶点与其他 lncRNA、微小 RNA(miRNA)联合参与结直肠癌的演变。近期的研究发现 H19 可通过多种机制调节肠黏膜机械屏障,可加重小鼠溃疡性结肠炎(UC)肠道损伤过程,而 UC 是结直肠癌发生的独立危险因素^[4-6]。因此,H19 被认为是结直肠癌中高表达的直接致癌因子,同时也是肠道疾病向结直肠癌演变的诱因。

2 H19 作为结直肠癌的生物标志物

2.1 血清或血浆中的 H19 有研究报道,与健康对照者相比,结直肠癌患者血清 H19 的表达增加 11.38 倍,H19 和 HOX 转录本反义基因 RNA(HOTAIR)检测诊断结直肠癌的灵敏度和特异度分别为 92.9% 和 100.0%,H19 在埃及结直肠癌患者中表达水平上调,是一种高灵敏度和高特异度的非侵入性结直肠癌诊断生物标志物^[7]。邓玲慧等^[8]报道,结直肠癌组患者血清 H19 表达水平显著高于对照组,H19 高表达组中位总生存时间 33.6 个月、无进展生存期 22.9 个月,显著低于 H19 低表达组的 55.8、43.3 个月,说明 H19 与结直肠癌患者预后、化疗的敏感性相关。NG 等^[9]在 18 例结直肠癌患者的血清外泌体中检测到 H19,发现晚期结直肠癌患者中 H19 表达水平显著高于早期患者,表明血清外泌体中的 H19 可能是结直肠癌预后分期的生物标志物。

2.2 组织中的 H19 NACARKAHYA 等^[10]对 51 例结直肠癌患者的肿瘤和周围正常组织标本进行检测,发现肿瘤组织中 H19 的表达比周围正常组织高 2.11 倍,H19 表达量与肌酐之间存在相关性,进一步分析表明 H19 是结直肠癌的一种候选生物标志物,可以评估结直肠癌预后和抗肿瘤治疗反应。王会新等^[11]的循证研究为 H19 作为消化系统恶性肿瘤预后标志物提供了较充分的证据,其研究显示 H19 低表达结直肠癌患者的总生存期(OS)长于 H19 高表达患者。结肠癌组织中 H19 表达增加与 KRAS 基因突变状态和结直肠癌晚期有关,是无复发生存期缩短的重要危险因素^[12]。这表明 H19 可能是结直肠癌患者预后的预测标志物。

2.3 粪便中的 H19 粪便检查作为一种无创的肠癌筛查方式,患者依从性高,可居家留取标本,提高了结肠癌的筛查率。GHARIB 等^[13]的研究显示,粪便中 lncRNA 稳定存在并可重复检测,粪便中 H19 及其他 lncRNA 组成的长链非编码 RNA 谱可识别和区分结直肠癌患者与健康个体或息肉患者,在鉴别诊断结直肠癌方面,与 lncRNA 单项检测相比,癌症相关 lncRNA 的联合检测具有更高的灵敏度和特异度,粪便 lncRNA 组鉴定可能是早期发现结直肠癌的潜在生物标志物。

2.4 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网 竞争性内源性 RNA(ceRNA)调控网络一直是各类癌症研究的热门话题。lncRNA 已被证明通过充当 ceRNA 来影响

肿瘤发生和进展。YANG 等^[14]成功构建了包含 H19 作为 ceRNA 的预测调控模型,该模型可以作为结直肠癌的独立预后模型,该模型与风险评分及临床特征结合可更好地预测结直肠癌患者的生存率;GUO 等^[15]建立包括 H19、SNHG7、hsa-miR-29b-3p 等 ceRNA 调控网络,发现 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络模型结合肿瘤免疫细胞浸润可作为预测结直肠癌患者预后的标志物。这表明通过使用生物信息分析构建包含 lncRNA 的内源性 RNA 网络可预测结直肠癌患者的存活率。

2.5 N6 腺苷(m6A)与 H19 调控网 m6A 的甲基化作为最常见的 RNA 修饰类型,可影响 lncRNA 的产生和作用,研究显示 m6A 相关 lncRNA 和调节因子之间的相互作用对癌症 lncRNA 修饰及精准肿瘤学具有重要的临床效应,是当前研究的热点。然而,m6A 相关 lncRNA 对结直肠癌的预后价值仍不清楚,ZHANG 等^[16]在 622 例结直肠癌患者中筛选了 24 个 m6A 相关的 lncRNA,确定 5 个 lncRNA(H19、SLCO4A1-AS1、MELTF-AS1、SH3PXD2A-AS1、PCAT6)与结直肠癌患者无进展生存期相关,表明 m6A 相关 H19 是预测结直肠癌患者无进展生存期的有前景的生物标志物。

2.6 H19 基因变异 一项探讨 H19 基因单核苷酸多态性(SNP)与结直肠癌风险关系研究显示,SNP rs2839698 多态性与结直肠癌风险降低有关,此外,rs2839698 多态性还与结直肠癌患者的淋巴结转移和肿瘤大小有关,H19 基因 rs2839698 多态性可能是预测中国汉族人群结直肠癌易感性的重要生物标志物和诊断标志物^[17]。QIN 等^[18]通过 DNA 测序鉴定出 H19 基因启动子中的 16 个 SNP,发现携带 SNP rs4930101、rs2735970 和 rs11042170 或携带一种以上的组合风险基因型显著增加了结直肠癌的患病风险,表明 H19 启动子的 SNP,尤其是这些选定组合 SNP 和已知风险因素的联合检测显示出更高的预测效能,是晚期结直肠癌预后的最佳预测模型。

3 H19 与结直肠癌的发生发展

3.1 H19 与结直肠癌细胞增殖 H19 已被发现在包括结肠直肠癌在内的各种癌症中过度表达,HUO 等^[19]研究显示,H19 在结直肠癌组织和细胞中的表达水平高于癌旁正常组织和正常 NCM460 细胞,H19 可通过调控结直肠癌细胞周期来调控结直肠癌细胞增殖。YANG 等^[20]研究发现,miR-200a 与 H19 竞争性结合并抑制其靶基因 β -catenin 表达,从而减少结直肠癌细胞增殖,说明 H19 可通过与 miR-200a 竞争性结合来调节 β -catenin 的表达和活性。H19 有助于促进结直肠肿瘤细胞的生长,加快肿瘤细胞转移;沉默 H19 会诱导结直肠癌细胞凋亡^[21]。这为结直肠癌靶向治疗提供了潜在策略,进一步阐明 H19 调节结直肠癌进展的机制。

3.2 H19 与结直肠癌侵袭及转移 转移是癌症相关死亡的主要原因,研究表明 H19 与肿瘤转移具有相关性,H19 可通过促进侵袭和迁移这一转移前步骤来加快结直肠癌患者肿瘤转移,但 H19 促进结直肠癌转移的机制并未阐明。RAS/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是重要的细胞内信号转导通路,RAS/MAPK 信号通路的激活是人类癌症中最常见的致癌原因。YANG 等^[22]发现 H19 的过表达能够促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭,其机制可能是通过激活细胞内 RAS/MAPK 信号通路实现;CHEN 等^[23]发现 H19 的过表达与结直肠癌患者的无复发生存率和总生存率降低有关,H19 增加结肠癌细胞的活力和迁移。ZHANG 等^[24]的研究中,H19 还可通过直接与异质核糖核蛋白 A2B1(hnRNPA2B1)结合来促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭。此外,H19 还可作为 sTLR4/MD-2 复合物的靶基因,sTLR4/MD-2 复合物通过下调 H19 的表达,在体外和体内抑制结直肠癌细胞迁移和侵袭^[25]。

3.3 H19 与结直肠癌细胞上皮-间质转化(EMT) 上皮细胞转化为间充质细胞过程的特点是分子重编程,导致细胞骨架重组、细胞连接破坏以及细胞迁移、侵入邻近组织的能力增加,研究表明 EMT 和表观遗传机制是癌细胞转移机制的重要组成。H19 被描述为结直肠癌中 EMT 过程的一种新型调节剂,其如何调节侵袭-转移级联反应和相关过程并未阐明。CHOWDHURY 等^[26]的研究显示,H19 可通过充当 ceRNA 来参与 EMT 的多个基因的表达,促进结直肠癌细胞体内和体外的生长过程。HU 等^[27]的研究中,表观遗传调控因子组蛋白去乙酰化酶(HDAC)缺失或敲低可上调 H19,从而诱导结直肠癌细胞的 EMT 和转移,表明 HDAC2 是结直肠癌转移抑制因子。H19 可组成调节轴通过作用于 Wnt 信号通路促进结直肠癌细胞 EMT^[28]。

3.4 H19 与结直肠癌化疗耐药 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、长春新碱、羟基喜树碱、氨甲蝶呤、伊立替康、紫杉醇和(或)新一代靶向药物西妥昔单抗、帕尼单抗或贝伐单抗的应用显著提高了结直肠癌患者的生存率;然而,大多数结直肠癌患者最终会产生化疗耐药,导致预后不良^[29]。研究表明,H19 在结直肠癌化疗耐药的形成中起关键作用^[30]。REN 等^[31]认为肿瘤微环境中癌症相关成纤维细胞(CAF)和癌细胞之间的串扰促进了肿瘤的发展并导致了结直肠癌化疗耐药性,其研究中建立 AOM/DSS 诱导的结肠炎相关癌(CAC)小鼠模型,发现结直肠肿瘤基质的 CAF 及 H19 过表达有助于结直肠癌发展和化学抗性增强。WU 等^[32]研究表明,H19 敲低使 HT-29-R 细胞中的氨甲蝶呤抗性敏感,而其过表达改善了亲代细胞中的氨甲蝶呤抗性,表明 H19 介导了氨甲蝶呤抗性,Wnt/ β -catenin 信号在 HT-29-R 细胞中被激活,H19 敲低

抑制了亲本细胞中的这种信号,说明 H19 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号传导介导氨甲蝶呤耐药,这有助于将 H19 发展为氨甲蝶呤耐药结直肠癌患者有潜力的治疗靶点。

二甲双胍最近被批准作为抗结直肠癌的药物,然而对二甲双胍治疗的耐药性是一个挑战性的问题,ABD-RABOU 等^[33]引入二甲双胍纳米封装来使耐药癌细胞敏感,发现包裹在卵磷脂和壳聚糖纳米颗粒中的二甲双胍通过下调 lncRNA(包括 H19)表达来增加细胞毒性,从而抑制结直肠癌的增殖能力。SUN 等^[34]研究中,H19 是结直肠癌耐药过程的 lncRNA,可预测奥沙利铂或伊立替康治疗的敏感性。

3.5 H19 与结直肠癌细胞自噬 自噬是生物医学研究的主要焦点,化学治疗后诱导的细胞自噬被证明是抗癌药物耐药机制之一,而 H19 是自噬导致的化学抗性相关的 lncRNA^[35],H19 在结直肠癌自噬和化疗耐药中的作用和机制尚未阐明。WANG 等^[36]发现 H19 与结直肠癌中的 5-氟尿嘧啶抗性相关,H19 促进结直肠细胞 5-氟尿嘧啶抗性,通过 SIRT1 触发自噬以诱导癌症化疗耐药,H19 可能作为预测对 5-氟尿嘧啶化学治疗反应的标志物。另一项研究中也表明,H19 和人尿路上皮癌相关基因 1(UCA1)表达的变化是预测直肠癌中基于 5-氟尿嘧啶新辅助化疗(NAC)的反应敏感性的生物标志物^[37]。在乳腺癌的研究中,二甲双胍和 H19 可以调节自噬和铁死亡,自噬诱导剂和 H19 可以逆转脂质活性氧的产生和二甲双胍诱导的自噬抑制,二甲双胍可能通过 H19 抑制自噬来诱导铁死亡^[38];由于肿瘤异质性及 H19 功能的复杂性,其在结直肠癌中调节自噬和铁死亡的机制有待进一步研究。

3.6 H19 与癌症干细胞(CSC) CSC 具有自我更新、血管生成、免疫逃避的能力,研究显示 H19 可调节 CSC 相关转录因子在结直肠癌中的表达,增强致癌潜能,使其对常见的抗癌药物具有高度抵抗力^[39]。H19 被证明可以作为一种 ceRNA 隔离 miR-138 和 miR-200a,从而导致锌指同源框蛋白 1(ZEB1)和锌指同源框蛋白 2(ZEB2)表达抑制^[40]。REN 等^[31]发现 H19 与结直肠癌标本中结直肠癌 CSC 的干性有关,H19 促进 CSC 的干性并增加了肿瘤起始细胞的频率,CAF 通过转移外泌体 H19 促进结直肠癌的干性,H19 通过海绵 miR-141 激活 β -catenin 途径增强结直肠癌细胞的干性。

4 总结与展望

研究已表明,H19 高表达与结直肠癌 OS 较短、肿瘤分化差、临床分期较晚、淋巴结转移较早和远处转移较早密切相关^[41]。血液及粪便中的 H19 作为循环标志物用于结直肠癌的诊断具有无创、易采集的优点,可提高结直肠癌的筛查率;另外,H19 基因的多态性是结直肠癌易感性、疗效预测、药物治疗敏感性预测的重要指标;H19 作为 ceRNA 亦显示出强大的预

测能力。由于结直肠癌的高度异质性,H19 在结直肠癌中的功能似乎比在其他类型肿瘤中的功能复杂得多,涉及与遗传因素、环境因素、生活方式及相关基因改变和肠道炎症状况之间复杂的相互作用。H19 与 miRNA 或其他靶基因调节途径是多重的:一方面,H19 能够充当“海绵”来隔离 miRNA 或其他靶基因并阻碍它们的作用;另一方面,H19 本身是 miRNA 或其他靶基因的前体,可直接调节靶标,从而影响结直肠肿瘤的微环境、EMT、结直肠癌干细胞等过程。结直肠癌中 H19 高表达与化疗耐药相关,沉默 H19 可使耐药细胞对各种药物和离子辐射敏感,表明 H19 抑制剂与当前药物的联合治疗可能是结直肠癌放化疗耐药的逆转方法;但是 H19 抑制剂的开发,还需考虑其他非编码 RNA 发挥协同功能的可能,同时,需要进一步确定 H19 在表观遗传修饰中调节结直肠癌放化疗耐药信号通路的作用。

尽管 H19 可作为结直肠癌生物标志物,但是当前仍然没有 H19 相关检测试剂盒进入临床试验、申请注册上市,由于研究方法、对象、标本、地域、种族的限制性差异,H19 的具体功能可能还需多中心、更大样本量的临床研究。另外,循环(血液、粪便)H19 作为监测结直肠癌进展的生物标志物的上调机制是否与组织中 H19 相同,未来有待进一步研究,为结直肠癌的无创筛查、早期诊断、预防监测提供更有效的方法。H19 作为结直肠癌治疗靶点的临床试验还很缺乏,有必要进行更多的临床研究,加快 H19 抑制剂的临床转化和结直肠癌患者用药的精准化进程。

参考文献

[1] ZHENG R S,ZHANG S W,ZENG H M,et al. Cancer incidence and mortality in China,2016[J]. J Nation Cancer Center,2022,2(1):1-9.

[2] GARCIA-PADILLA C,LOZANO-VELASCO E,MUÑOZ-GALLARDO M D M,et al. LncRNA H19 impairs chemo and radiotherapy in tumorigenesis[J]. Int J Mol Sci,2022,23(15):8309.

[3] YANG J,QI M L,FEI X,et al. LncRNA H19:a novel oncogene in multiple cancers[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(12):3188-3208.

[4] CHEN S S,ZHANG C,HE B H,et al. The role of lncRNAs in regulating the intestinal mucosal mechanical barrier[J]. Biomed Res Int,2021,2021:2294942.

[5] YIN L,YAN J,CHEN W. Mechanism of lncRNA-H19 in intestinal injury of mice with ulcerative colitis [J]. Int Arch Allergy Immunol,2022,183(9):985-996.

[6] WANG Y S,WANG P,SHAO L X. Correlation of ulcerative colitis and colorectal cancer;a systematic review and meta-analysis [J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(6): 2814-2822.

[7] ISMAIL D M,SHAKER O G,KANDEIL M A, et al. Gene expression of the circulating long noncoding RNA H19 and HOTAIR in Egyptian colorectal cancer patients [J]. Genet Test Mol Biomarkers,2019,23(9):671-680.

[8] 邓玲慧,金建华,陆文斌,等. 结直肠癌患者血清 LncRNA H19 表达水平与术后化疗效果的相关性分析[J]. 医学临床研究,2019,36(2):250-253.

[9] NG C T,AZWAR S,YIP W K,et al. Isolation and identification of long non-coding RNAs in exosomes derived from the serum of colorectal carcinoma patients[J]. Biology (Basel),2021,10(9):918.

[10] NACARKAHYA G,BORAZAN E,HOROZOGLU C,et al. Investigation of long non-coding RNAs H19 and LINC00675 in colorectal cancers in terms of histopathological features and correlations with plasma markers[J]. Anticancer Res,2022,42(3):1301-1306.

[11] 王会新,冯旭,侯晓雯. 长链非编码 RNA H19 表达与恶性肿瘤患者预后关系的 Meta 分析[J]. 癌症进展,2021, 19(5):463-466.

[12] O'BRIEN S J,SCHEURLEN K,ROCHET A,et al. Increased expression of long non-coding RNA H19 is associated with colon cancer recurrence[J]. J Surg Res,2022, 269:59-68.

[13] GHARIB E,NAZEMALHOSSEINI-MOJARAD E,BA-GHDAR K,et al. Identification of a stool long non-coding RNAs panel as a potential biomarker for early detection of colorectal cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(2): e23601.

[14] YANG Z D,KANG H. Exploring prognostic potential of long noncoding RNAs in colorectal cancer based on a competing endogenous RNA network[J]. World J Gastroenterol,2020,26(12):1298-1316.

[15] GUO X,LIANG X,WANG Y,et al. Construction and comprehensive prognostic analysis of a lncRNA-miRNA-mRNA regulatory network and tumor immune cell infiltration in colorectal cancer[J]. Front Genet, 2021, 12: 652601.

[16] ZHANG Y,LI L,CHU F F,et al. Identification and validation of an m6A-Related lncRNA signature to predict progression-free survival in colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res,2022,28:1610536.

[17] YU B Q,CHEN J Y,HOU C F,et al. LncRNA H19 gene rs2839698 polymorphism is associated with a decreased risk of colorectal cancer in a Chinese Han population:a case-control study [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8): e23311.

[18] QIN W Y,WANG X D,WANG Y L,et al. Functional polymorphisms of the lncRNA H19 promoter region contribute to the cancer risk and clinical outcomes in advanced colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 215.

[19] HUO X L,PEI Z,LI Y Z,et al. Effects of LncRNA H19 on proliferation of human colorectal cancer SW620 Cells [J]. J Sichuan Uni Med Sci,2017,48(6):844-849.

[20] YANG W W,NING N,JIN X M. The lncRNA H19 promotes cell proliferation by competitively binding to miR-

- 200a and derepressing β -Catenin expression in colorectal cancer[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:2767484.
- [21] HASHEMI M, MOOSAVI M S, ABED H M, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 in human cancer: From proliferation and metastasis to therapy [J]. Pharmacol Res, 2022, 2022:106418.
- [22] YANG W W, REDPATH R E, ZHANG C Y, et al. Long non-coding RNA H19 promotes the migration and invasion of colon cancer cells via MAPK signaling pathway [J]. Oncol Lett, 2018, 16(3):3365-3372.
- [23] CHEN S W, ZHU J, MA J, et al. Overexpression of long non-coding RNA H19 is associated with unfavorable prognosis in patients with colorectal cancer and increased proliferation and migration in colon cancer cells[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2):2446-2452.
- [24] ZHANG Y H, HUANG W B, YUAN Y J, et al. Long non-coding RNA H19 promotes colorectal cancer metastasis via binding to hnRNPA2B1 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):141.
- [25] LIANG W J, ZOU Y, QIN F X, et al. sTLR4/MD-2 complex inhibits colorectal cancer migration and invasiveness in vitro and in vivo by lncRNA H19 down-regulation[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(11):1035-1041.
- [26] CHOWDHURY P R, SALVAMANI S, GUNASEKARAN B, et al. H19: an oncogenic long non-coding RNA in colorectal cancer[J]. Yale J Biol Med, 2023, 96(4):495-509.
- [27] HU X T, XING W, ZHAO R S, et al. HDAC2 inhibits EMT-mediated cancer metastasis by downregulating the long noncoding RNA H19 in colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):270.
- [28] DING D Y, LI C F, ZHAO T C, et al. LncRNA H19/miR-29b-3p/PGRN axis promoted epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by acting on Wnt signaling[J]. Mol Cells, 2018, 41(5):423-435.
- [29] WEI L, WANG X W, LV L Y, et al. The emerging role of noncoding RNAs in colorectal cancer chemoresistance [J]. Cell Oncol (Dordr), 2019, 42(6):757-768.
- [30] ZICHITTELLA C, LORIA M, CELESIA A, et al. Long non-coding RNA H19 enhances the pro-apoptotic activity of ITF2357 (a histone deacetylase inhibitor) in colorectal cancer cells[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1275833.
- [31] REN J, DING L, ZHANG D Y, et al. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19[J]. Theranostics, 2018, 8(14):3932-3948.
- [32] WU K F, LIANG W C, FENG L, et al. H19 mediates methotrexate resistance in colorectal cancer through activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. Exp Cell Res, 2017, 350(2):312-317.
- [33] ABD-RABOU A A, ABDELAZIZ A M, SHAKER O G, et al. Metformin-loaded lecithin nanoparticles induce colorectal cancer cytotoxicity via epigenetic modulation of noncoding RNAs[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(10):6805-6820.
- [34] SUN F F, LIANG W W, QIAN J. The identification of CRNDE, H19, UCA1 and HOTAIR as the key lncRNAs involved in oxaliplatin or irinotecan resistance in the chemotherapy of colorectal cancer based on integrative bioinformatics analysis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4):3583-3596.
- [35] BERMUDEZ M, AGUILAR M M, LIZARRAGA V E, et al. LncRNAs as regulators of autophagy and drug resistance in colorectal cancer[J]. Pront Oncol, 2019, 9:1008.
- [36] WANG M, HAN D, YUAN Z M, et al. Long non-coding RNA H19 confers 5-Fu resistance in colorectal cancer by promoting SIRT1-mediated autophagy [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(12):1149.
- [37] YOKOYAMA Y, SAKATANI T, WADA R, et al. In vitro and in vivo studies on the association of long non-coding RNAs H19 and urothelial cancer associated 1 with the susceptibility to 5-fluorouracil in rectal cancer[J]. Int J Oncol, 2019, 55(6):1361-1371.
- [38] CHEN J D, QIN C, ZHOU Y L, et al. Metformin may induce ferroptosis by inhibiting autophagy via lncRNA H19 in breast cancer[J]. FEBS Open Bio, 2022, 12(1):146-153.
- [39] LECERF C, PEPPERSTRAETE E, LE BOURHIS X, et al. Propagation and maintenance of cancer stem cells: a major influence of the long non-coding RNA H19 [J]. Cells, 2020, 9(12):2613.
- [40] LIANG W C, FU W M, WONG C W, et al. The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(26):22513-22525.
- [41] YU H, LI S, WU S X, et al. The prognostic value of long non-coding RNA H19 in various cancers: a meta-analysis based on 15 studies with 1584 patients and the Cancer Genome Atlas data [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(2):e18533.

(收稿日期:2023-09-16 修回日期:2023-12-29)