

DOI: 10.13376/j.cblls/2022088

文章编号: 1004-0374(2022)07-0806-09

LncRNA UCA1在肿瘤诊断中的研究进展

王思宇¹, 王 宇^{2*}

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 陕西中医药大学医学科研实验中心, 咸阳 712046)

摘要: 肿瘤是人类死亡的主要原因之一。现有的肿瘤诊断方法多具有侵袭性, 且部分肿瘤标志物的敏感性较低。大量研究发现, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial carcinoma antigen 1, UCA1) 在膀胱癌、胃癌、结直肠癌和肝癌等多种肿瘤中具有诊断价值, 具有较高的敏感性和特异性。此外, 在与其他临床常用的肿瘤标志物或肿瘤检测方法联合应用时, UCA1 可提高其诊断效果。该文总结了 UCA1 在肿瘤诊断中的相关研究进展, 并展望其临床应用前景。

关键词: 尿路上皮癌胚抗原 1; 肿瘤; 诊断

中图分类号: R730.4 **文献标志码:** A

Research progress of lncRNA UCA1 in tumor diagnosis

WANG Si-Yu¹, WANG Yu^{2*}

(1 School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Tumor is one of the main death reasons for human being. Existing tumor diagnostic methods are mostly invasive, and some tumor markers have low sensitivity. Numerous studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma antigen 1 (UCA1) has diagnostic value in bladder cancer, gastric cancer, colorectal cancer and liver cancer, with high sensitivity and specificity. Moreover, UCA1 can improve its diagnostic effect and level when combined with other commonly used clinical tumor markers or tumor detection methods. This review summarizes the research progress of UCA1 in tumor diagnosis, and prospects for clinical application.

Key words: urothelial carcinoma antigen 1; tumor; diagnosis

肿瘤是人类面临的一大健康问题, 发病率和死亡率较高, 是 70 岁前死亡的主要原因^[1]。肿瘤发病较隐匿, 早期缺乏特异性症状和体征, 故诊断时多为中晚期, 已错过治疗的最佳时期, 严重影响患者生存质量。因此, 寻找新的、特异性的生物标志物用于肿瘤的早期诊断, 对提高肿瘤的治疗效果和肿瘤患者的生存率具有极为重要的意义。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是指长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 不具备蛋白质编码功能, 其异常表达与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关; 在肿瘤中, lncRNAs 主要在表观遗传修饰、转录、转录后等水平调控基因表达, 进而影响其发生发展过程, 被认为是肿瘤的重要调控因子^[2-3]。由于 lncRNAs 在肿瘤发生和发展中的特异性表达和关键

作用, 可将其作为一种生物标志物用于肿瘤诊断和监测。

尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial carcinoma antigen 1, UCA1) 是一种 lncRNA, 在多种肿瘤的细胞株和患者样本中过表达, 可通过多种作用机制促进肿瘤细胞的发生发展, 并增加其对传统抗肿瘤药物的耐药性^[4]。已有大量研究证实, UCA1 在膀胱癌、胃癌、结直肠癌和肝癌等多种恶性肿瘤中具有良好的诊断价值, 是一种新的生物标志物, 可应用于多种肿瘤

收稿日期: 2022-02-22; 修回日期: 2022-05-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81402344); 陕西省青年科技新星项目(2018KJXX-096); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-595)

*通信作者: E-mail: wangyu541ban@sina.com

的辅助诊断。本文主要综述了UCA1应用于多种肿瘤诊断的研究进展。

1 UCA1

UCA1从人膀胱移行细胞癌(transitional cell carcinoma, TCC)细胞系BLZ-211中获得,其cDNA全长为1442 bp,包含3个外显子和2个内含子,其基因位于人类染色体19p13.12^[5-6]。作为一种癌基因,UCA1的表达水平在多种肿瘤组织和细胞中显著上调,主要的上游调控因子包括转录因子、染色质重塑复合体、表观遗传修饰酶和其他结合蛋白。UCA1的核心启动子可与多种转录因子结合,如CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)、CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β)、E26转化特异性转录因子2(E26 transformation-specific transcription factor 2, Est-2)、特异蛋白1(specificity protein 1, SP1)和E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, EP300),进而调控其表达^[7]。大量研究发现,UCA1含有微小RNA(miRNA, miRNA)结合位点,可作为多个miRNA的竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)进一步调控其下游靶基因;此外,UCA1还可直接与DNA或转录因子结合,调控一系列信号通路,包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、Wnt(Wingless/Integrated)/ β -连环蛋白(β -catenin)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus激酶(Janus kinases, JAK)/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)以及其他信号通路,进而在肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭和耐药性产生等生物学过程中起调节作用^[8-12]。由于UCA1的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关,因此其表达水平在一定程度上能够反映肿瘤的进展情况,从而对肿瘤的诊断起到指导作用。

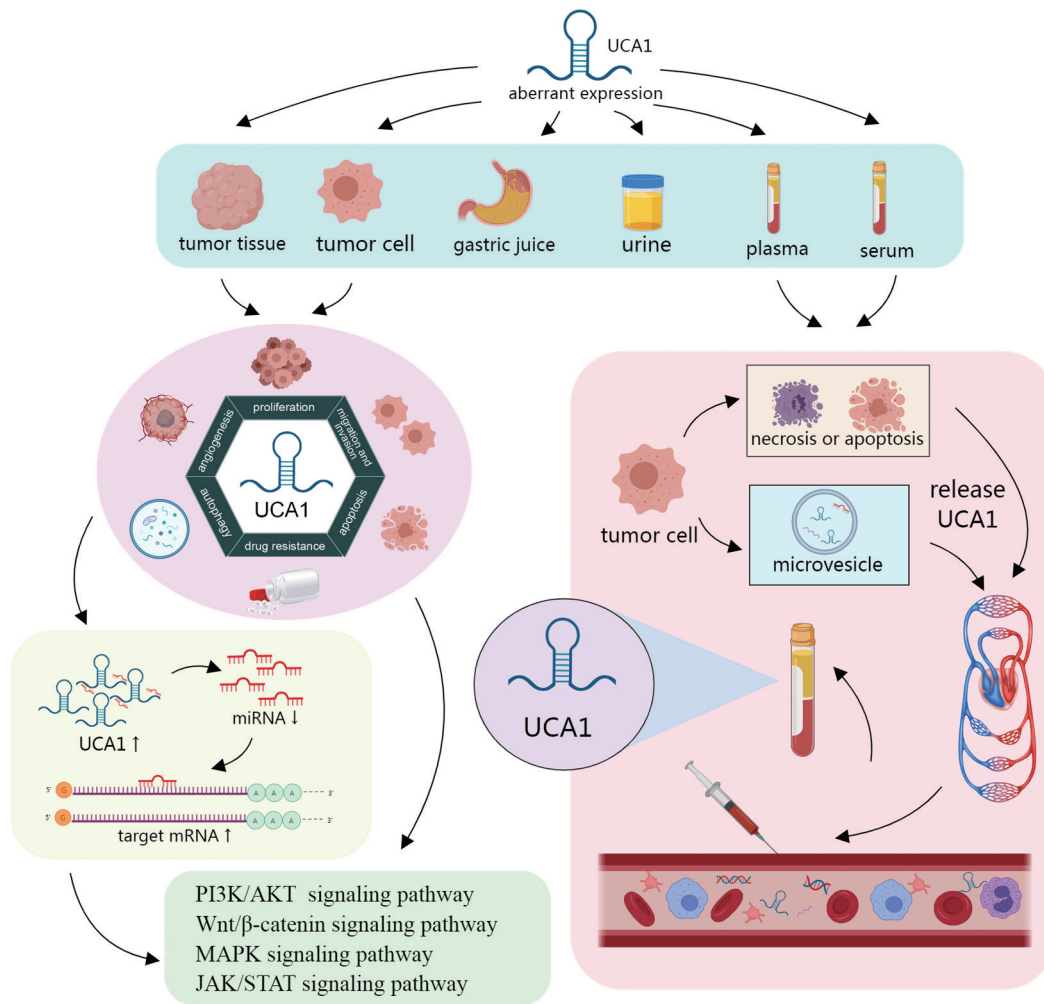
组织活检是目前诊断肿瘤的金标准,但该方法具有侵袭性,存在风险,且在某些解剖位置的组织不易获得^[13]。液体活检是一种微创或非侵入性检测方法,通过对血液、体液等生物液体中的肿瘤源性成分,如循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)、蛋白质、细胞游离DNA(cell free DNA, cfDNA)、细胞游离RNA(cell free RNA, cfRNA)以及细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)等进行检测,在肿瘤诊断和治疗方面具有巨大潜力;通过液体活检可以准

确地检测到基因组和转录组的改变,进而早期诊断,预测病情进展,并识别耐药性机制,指导治疗^[14-15]。其中cfRNA在人类体液中广泛存在,主要包括信使RNA(messenger RNA, mRNA)、lncRNA、环状RNA(circular RNA, circRNA)、miRNA、piwi相互作用RNA(piwi-interacting RNA, piRNA)、转运RNA(transfer RNA, tRNA)以及各种其他非编码RNA,其可来源于坏死或凋亡的肿瘤细胞,或由肿瘤细胞在微泡(microvesicle)中主动释放^[16-17]。UCA1特异性高,易以cfRNA的形式在血清、血浆和尿液中检测到,可作为一种潜在的疾病诊断和治疗的生物标志物。在某些肿瘤中,UCA1还可与其他lncRNA、miRNA、circRNA、mRNA、临床常用肿瘤标志物以及肿瘤检测方法结合,进而表现出更好的诊断和筛查性能。UCA1在肿瘤和体液中的作用机制详见图1。

2 UCA1与肿瘤诊断

2.1 UCA1与膀胱癌诊断

膀胱癌(bladder cancer, BC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,其发病人群男女比例约为4:1^[18]。目前,BC可以通过筛检膀胱镜、随机膀胱活检和尿脱落细胞学(voided urinary cytology, VUC)检查进行初步诊断,但前两种方法是侵入性的,而VUC的低灵敏度和高变异性限制了其在BC早期诊断中的应用^[19-20]。同时,BC相关肿瘤标志物受多种因素影响,阳性率低,通过多方位研究和联合检测可以弥补彼此的不足,提高诊断的准确性,但成本过高^[21]。因此,寻找新的BC肿瘤标志物已成为一个新的发展方向,需要考虑其敏感性、特异性、无创性、简易性,且不受不良因素影响。UCA1可与VUC联用,提高VUC的敏感性,辅助其诊断BC。Srivastava等^[22]研究发现,在T24细胞系和BC患者尿液样本中UCA1的表达水平显著上调,且与肿瘤的分期分级具有显著相关性;构建BC患者和非癌症患者尿液中UCA1表达水平的受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),结果显示其ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.863,敏感性和特异性分别为79.49%和79.73%;对比发现,在BC检测中尿UCA1的阳性率高于VUC检出率,且UCA1在早期患者中具有更好的敏感性,但VUC对晚期TCC患者的敏感性高于UCA1;此外,二者联用可显著增强其敏感性(100%),表明UCA1可作为一种新的生物标志物与VUC结



注：该图使用MedPeer进行制作

图1 UCA1在肿瘤和体液中的作用机制

合应用于 BC 无创诊断。另有研究发现，UCA1 区分恶性组与非恶性组的敏感性优于 VUC，在与 VUC、透明质酸氨基葡萄糖苷酶 1 (hyaluronoglucosaminidase 1, HYAL1)、miR-210 和 miR-96 联用后其敏感性和特异性分别为 100% 和 89.5%，可显著提高 BC 诊断的准确性，尤其是早期和低级别的 BC^[23]。

Wang 等^[24]通过 qRT-PCR 发现 3 种 lncRNA H19、UCA1 和同源盒基因转录反义 RNA (homeobox gene transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR) 在 BC 患者组织中的表达水平均高于正常组织；构建 ROC 曲线评估其诊断价值，发现 UCA1 的 AUC 为 0.787，高于 H19 和 HOTAIR，敏感性和特异性分别为 80.2% 和 66.7%；而三者联用的 AUC 为 0.870，虽敏感性为 70.8%，但与独立使用相比其特异性最高 (88.5%)，对区分癌组织和正常组织具有理想的诊断

价值。另有研究发现，UCA1 在与 lncRNA HOTAIR、HYMA1 和肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 联用时，可用于区分诊断 BC 与膀胱炎，其敏感性和特异性分别为 93.3% 和 96.7%^[25]。circRNA 也在肿瘤发生发展中发挥重要作用，有望成为诊断和预测复发的生物标志物。Pan 等^[26]研究发现，在区分 BC 患者和健康对照组时，UCA1 单用时 AUC 值为 0.754，而与 circSHKBP1 联用时 AUC 为 0.804，表明二者联用具有更好的诊断效果。

另有研究人员针对 UCA1 对 BC 的诊断效果进行了 Meta 分析，共纳入 BC 患者 954 例，非 BC 患者 482 例，结果显示 UCA1 诊断 BC 的 AUC 为 0.86，敏感性为 83%，特异性为 0.86%，阳性似然比为 6.38，阴性似然比为 0.20，诊断优势比为 33.13^[21]。以上结果表明，UCA1 对 BC 具有较高的临床辅助诊断

价值,可在临床上进一步推广应用。

2.2 UCA1与胃癌诊断

胃癌 (gastric cancer, GC) 的全球发病率和死亡率在所有肿瘤中分别排名第五和第四,2020年约有100多万新发病例和76.9万死亡病例^[18]。GC的诊断方式多为上消化道内镜等侵入性操作,故对低侵入性或非侵入性检测的需求较大,尤其是高度特异性的生物标志物的研发^[27]。GC的早期诊断对于提高患者治疗效果、降低GC腹膜扩散和局部或远端转移至关重要,目前GC临床诊断常用以血浆/血清为基础的肿瘤生物标志物,如癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA), 碳水化合物抗原 (carbohydrate antigens, CA) 19-9、CA72-4、CA125、CA24-2、CA50,以及胃蛋白酶原、甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 等,特异性和敏感性较差^[28]。因此,需要开发新型的、更敏感的GC早期诊断和疾病监测肿瘤标志物。研究发现,UCA1可能是一种潜在的GC早期诊断生物标志物。Gao等^[29]检测了20例GC患者的肿瘤组织和血浆中低氧诱导因子-1 α 反义RNA1 (hypoxia-inducible factor 1 alpha antisense RNA 1, HIF1A-AS1)、浆细胞瘤变异易位基因1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)、羧基还原酶3反义RNA1 (carboxyl reductase 3 antisense RNA 1, CBR3-AS1)和UCA1等4种lncRNA的表达水平,发现在GC组织中HIF1A-AS1和PVT1的表达下调,而CBR3-AS1和UCA1的表达上调;其中,UCA1的表达比配对非癌组织高8倍;同时,UCA1的表达在GC患者血浆中也显著增加,并与GC组织呈正相关,且相关性最为显著;根据UCA1和PVT1的表达水平进一步构建ROC曲线,UCA1的AUC为0.928,而PVT1的AUC为0.797,UCA1的敏感性和诊断准确性也高于PVT1,表明UCA1对健康人GC筛查的诊断效果优于PVT1。Zheng等^[30]深入探索了UCA1在GC中的表达及其与临床的关系,qPCR结果显示UCA1在GC组织中的表达量明显高于癌旁正常组织,此外UCA1在GC细胞系 (AGS、SGC-7901、BGC-823和MKN-28)中的表达水平显著高于正常细胞系GES-1;临床病理分析显示,UCA1高表达与GC分化不良、肿瘤大小、浸润深度及TNM分期有关;构建ROC曲线显示,GC患者UCA1的最佳截断值为13.74,灵敏度和特异性分别为67.2%和80.3%,AUC达到0.721。以上结果表明,UCA1具有成为早期GC生物标志物的潜力,并可能有助于识别死亡风险较高

的GC高危患者。

在GC的诊断中,除血浆血清外,尿液、唾液、胃液等体液也可作为特异性生物标志物的来源,为其筛查和诊断提供重要数据^[27]。其中胃液是一种便于收集的样本,它仅存在于胃中,直接接触胃黏膜,与血清分析相比能更敏感地反映病变状态,并从中提供更特异的生物标志物^[31-32]。研究结果显示,GC患者的胃液中UCA1的表达水平显著高于正常病例^[30]。因此,检测胃液中UCA1的表达量或将成为一种新的GC诊断方式。

此外,UCA1在与其他lncRNA或mRNA联用时可提高GC的早期诊断效能。Ke等^[33]分别检测了UCA1在31对GC组织与配对癌旁组织中的表达水平,结果显示在GC组织中UCA1的表达增加了75.59%,且UCA1在GC I期的表达水平高于II-IV期;此外,UCA1的AUC为0.728,而在与其他4种lncRNA抑制素 β 亚基反义RNA1 (inhibin β A antisense RNA1, INHBA-AS1)、MIR4435-2HG、CCAAT增强子结合蛋白 α 反义RNA1 (CCAAT/enhancer binding protein α antisense RNA 1, CEBPA-AS1)、AK001058组合时其AUC为0.920,表明UCA1不仅可以用于GC的诊断,并可预测肿瘤分期情况。Esfandi等^[34]的研究结果显示,在来源于同一患者的30对GC组织和相邻非癌组织中,UCA1与lncRNA胃癌高表达转录本1 (gastric carcinoma high expressed transcript 1, GHET1)、牛磺酸上调基因1 (taurine up-regulated gene 1, TUG1)和PANDA联合诊断的AUC高于UCA1单独应用于诊断;此外,该研究还发现,原发肿瘤的部位与lncRNA的相对表达之间存在显著相关性,其中在起源于贲门的GC组织中,这些lncRNA的表达水平较低,表明检测lncRNA的表达或可提示原发肿瘤部位。另有研究人员针对UCA1对GC前体病变 (precursor lesions of GC, PLGC)及早期GC (early GC, EGC)的预测诊断作用进行研究,结果显示:在诊断EGC时,UCA1与lncRNA CEBPA-AS1、INHBA-AS1、AK001058以及mRNA [前血小板碱性蛋白 (pro-platelet basic protein, PPBP)和G蛋白信号调节因子18 (regulator of G-protein signaling 18, RGS18)]联用的AUC值最高,表明UCA1与其他5种RNA联用更具有诊断价值^[35]。

2.3 UCA1与结直肠癌诊断

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是癌症相关死亡的主要原因之一,尽管癌症治疗领域已取得重

大进展,但约86%的晚期CRC患者在最初诊断后5年内死亡^[36]。CRC患者的生存在很大程度上取决于疾病的诊断阶段,早期发现有助于降低其死亡率^[37]。寻找CRC早期诊断的生物标志物对提高CRC患者生存率至关重要。研究发现,UCA1在结肠癌患者肿瘤组织和血浆中显著高表达,而术后血浆中UCA1的表达水平则显著下降^[38]。此外,UCA1过表达与CRC患者总生存期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、远端转移、肿瘤淋巴结转移分期、肿瘤浸润深度、肿瘤大小显著相关^[39]。这提示UCA1可能是CRC患者预后不良的一个指标。Wang等^[40]通过ROC曲线分析评估了CRC中差异表达lncRNAs的诊断潜力:其中,UCA1的AUC为0.766,而在与磷酸葡萄糖变位酶5反义RNA1(phosphoglucomutase 5 antisense RNA 1, PGM5-AS1)联用后,其AUC可以提高至0.798;此外,UCA1在检测早期(I期和II期)CRC时AUC为0.769,而与PGM5-AS1联用后,其AUC值可提高至0.832。CEA是临床上最常用的CRC标记物之一,但敏感性相对不足,在分化程度较低的CRC患者中,CEA处于低浓度甚至无法检测到^[41]。健康对照组血浆CEA表达明显低于CRC患者和早期患者,单用时其AUC为0.690,与UCA1、PGM5-AS1联用时,AUC可增加至0.838,并可将早期CRC的诊断价值提高到0.874^[40]。另有学者针对CRC淋巴结转移分期的预测进行研究,比较了lncRNAs作为生物标志物对淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)组、非淋巴结转移(nonmetastatic lymph nodes, NLN)组CRC患者和正常健康受试者的诊断效能。Gharib等^[42]研究发现,UCA1诊断CRC的AUC为0.8135;进一步建立由UCA1、同源基因A远端转录本(homeobox A transcript at the distal tip, HOTTIP)和PVT1组成的预测模型,发现其AUC分别为0.9286(CRC)、0.8911(NLN)和0.9833(LNM)。以上结果表明,UCA1与HOTTIP、PVT1联用具有良好的诊断效能,适用于CRC高危人群的筛查。

除诊断CRC外,UCA1还可预测化疗药物对CRC患者的临床治疗效果。研究发现,UCA1的表达水平在西妥昔单抗耐药的CRC细胞及其外泌体中显著升高,且外泌体UCA1在CRC患者的血清中可检测到且相对稳定;循环中含有UCA1的外泌体还可预测CRC患者西妥昔单抗治疗的临床效果^[43]。因此,UCA1可用于CRC诊断、预后或预测治疗反应,是一种潜在的生物标志物。

2.4 UCA1与肝癌诊断

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是原发性肝癌中最常见的亚型,约占90%以上^[44]。HCC一直被认为是最具侵袭性的肿瘤之一,常发生于慢性肝病和肝硬化,进展不明显,直到晚期才有明显症状。大多数HCC患者表现为晚期,在诊断时已失去根治性肝切除术或经肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)等局限性治疗的机会^[45]。因此,寻找有效的肿瘤标记物将有益于HCC的诊断和治疗。Zheng等^[46]研究发现,UCA1在HCC患者血清中的表达水平显著高于良性肝病(benign liver disease, BLD)患者和健康志愿者;ROC曲线分析显示UCA1的AUC为0.902,敏感性和特异性分别为73.3%和99.0%,表明血清UCA1可区分HCC和BLD;血清UCA1高表达还与肿瘤高分级、肿瘤体积大、血管浸润阳性和TNM晚期具有显著相关性,血清UCA1水平更高的HCC患者的5年总生存率更低。另有研究发现,UCA1在HCC组织和血清中均显著高表达,二者具有显著相关性;血清UCA1表达水平不仅与年龄、吸烟、HCV抗体阳性及Child-Pugh评分显著相关,还与总胆红素和白蛋白之间存在显著的相关性^[47]。

UCA1在与其他lncRNAs以及肿瘤标志物联用时可提高其对HCC的诊断能力,并可用于区分HCC与其他肝脏疾病患者。在区分HCC患者与健康人时,UCA1的阈值为1.04,灵敏度为92.7%;而将HCC患者与慢性HCV感染(chronic HCV infection, CHC)患者进行比较时,UCA1的敏感性和特异性明显下降;UCA1在与lncRNA WRAP53和AFP联用时,敏感性提高至100.0%;此外,UCA1和lncRNA P53基因WD反义重复序列(WD repeat containing antisense to P53, WRAP53)高表达的HCC患者在诊断后1~2年内远处复发的可能性增加^[47]。该结果表明,血清UCA1具有筛查HCC和预测其复发的作用。Huang等^[48]研究发现,HCC患者的血清UCA1水平显著高于健康对照组、慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者和肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者;在HCC与健康对照组比较时,UCA1的AUC为0.858,AFP为0.862;进一步研究发现,Linc00152、UCA1和AFP联用具有更强的诊断效能,其AUC为0.912,敏感性为82.9%,特异性为88.2%。该结果表明,血清lncRNA Linc00152、UCA1和肿瘤标志物AFP联用对HCC的诊断具有较高的敏感性和特异性,可能

成为一种新的、无创的 HCC 诊断生物标志物。

2.5 UCA1与其他肿瘤诊断

另有研究评估了UCA1对肺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、骨肉瘤等其他肿瘤的诊断能力。UCA1在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)组织及患者血浆中的表达水平显著升高,且两种样本中的表达量具有显著相关性;UCA1的表达水平与NSCLC组织学分级和淋巴结转移相关;构建ROC曲线发现,UCA1诊断肿瘤组织与对照组的AUC为0.912,诊断血浆与对照组的AUC为0.886^[49]。该结果表明,UCA1对NSCLC具有较高的诊断能力,提示血浆UCA1或可用于NSCLC的诊断。Liu等^[50]研究发现,血浆UCA1除对三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者和健康人具有诊断作用外,同样可用于区分TNBC和非三阴性乳腺癌(non-TNBC, NTNBC),但敏感性和特异性均不高;而UCA1在与lncRNA INK4基因座中反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)和缺氧诱导因子-1 α -反义RNA 2(hypoxia-inducible factor 1 alpha antisense RNA 2, HIF1A-AS2)

联用诊断TNBC和NTNBC时,其AUC为0.934,且敏感性和特异性较高,分别为76.0%和97.1%,表明三者TNBC和NTNBC中具有理想的诊断价值。Sedlarikova等^[51]研究发现,UCA1在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者骨髓浆细胞(bone marrow plasma cells, BMPCs)中的表达下调,且其表达水平与MM患者血清白蛋白、单克隆免疫球蛋白、细胞遗传畸变及生存相关;UCA1的表达水平可以以较高的敏感性(85.0%)和特异性(94.7%)区分新诊断的MM患者和健康人;在与lncRNA核富集转录本1(nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1)联用时同样具有较好的诊断作用。此外,UCA1还可用于骨肉瘤的诊断。与正常骨组织相比,骨肉瘤组织中UCA1的表达显著增加,患者血清中UCA1的表达也显著高于健康对照组,且其表达水平与肿瘤的临床分期和转移相关;UCA1的AUC为0.831,是区分骨肉瘤与健康对照的有效标志物^[52]。以上研究表明,UCA1在多种肿瘤中均具有诊断能力,有望成为一种新的肿瘤诊断标志物。UCA1单用和联用对肿瘤的诊断效果总结详见表1和表2。

表1 UCA1单用在肿瘤中的诊断价值

肿瘤类型	样本	AUC	敏感性 (%)	特异性 (%)	参考文献
膀胱癌	117例TCC患者、46例非癌性尿路疾病患者、28例健康人的中段尿样本	0.863	79.49	79.73	[22]
	94例BC患者、56例良性尿路疾病患者、60例健康人的组织和尿液样本	0.975	91.5	96.5	[23]
	96例BC组织和配对非癌组织	0.787	80.2	66.7	[24]
	16例健康人、14例首次诊断BC患者、15例BC复发患者和25例无复发患者的组织和血清样本	0.754	-	-	[26]
胃癌	20例GC组织和对应非癌组织, 20例患者血浆和配对血浆样本	0.928	89.2	80.3	[29]
	112例新鲜肿瘤组织和癌旁组织	0.721	67.2	80.3	[30]
	49例原发癌组织、配对癌旁非肿瘤组织及血浆样本	0.728	73.2	82.3	[33]
	30例GC组织和癌旁组织	0.72	76.7	73.3	[34]
	120例健康人和119例PLGC患者的血浆样本	0.692	49.6	80.0	[35]
结直肠癌	120例健康人和143例EGC患者的血浆样本	0.683	57.3	77.5	
	188例CRC患者和200例健康人的血浆样本	0.766	-	-	[40]
肝癌	140例CRC患者和140例健康受试者的组织	0.813	63.41	85.37	[42]
	105例HCC患者、105例良性肝病患者及105例健康志愿者的血清样本	0.902	73.3	99.0	[46]
	82例原发性HCC患者、34例CHC患者和44例健康对照者的血清样本; 20例HCC组织和相邻正常组织	0.861	92.7	82.1	[47]
肺癌	129例HCC患者、49例LC患者、27例CHB患者、93例健康人的血清样本	0.858	81.4	75.3	[48]
	60例NSCLC患者和60例健康人的组织	0.912	-	-	[49]
乳腺癌	60例NSCLC患者和60例健康人的血浆样本	0.886	-	-	
	25例TNBC患者和40例健康人的血浆样本	0.849	-	-	[50]
多发性骨髓瘤	25例TNBC患者和35例NTNBC患者的血浆样本	0.817	84.0	74.3	
	84例MM患者和25例健康人的BMPCs样本	0.929	85.0	94.7	[51]
骨肉瘤	85例骨肉瘤和74例健康人的血清样本	0.831	-	-	[52]

3 总结与展望

综上所述, UCA1 是一种癌基因, 可通过多种机制在肿瘤发生发展中发挥作用。作为一种潜在的生物标志物, UCA1 的优势在于可从血清、血浆、尿液、胃液等体液中以无创的形式获得, 易于检测, 且具有较高的敏感性和特异性; UCA1 单用或与其他 lncRNAs、circRNAs、临床常用肿瘤标志物以及肿瘤检测方法联合应用, 不仅能够区分肿瘤与非肿瘤组织, 还可区分不同分型分级的肿瘤样本并预测化疗药物对肿瘤的治疗效果。此外, 根据已有的研究显示, UCA1 在多种恶性肿瘤中均具有诊断价值, 而并非针对某一种肿瘤, 表明其或可成为一种能够广泛应用于肿瘤大范围筛查的生物标志物, 而进一步明确肿瘤类型还需结合其他诊断方式。因此, UCA1 有望成为一种新的、无创的生物标志物, 在

肿瘤的早期诊断和疗效评估中发挥重要作用。

但目前的研究还存在一些问题: 部分研究的样本量较少, 结果较为局限, 且未考虑种族间的差异; UCA1 的差异表达并非肿瘤特有, 故还需与其他疾病区分诊断; UCA1 与其他临床常用标志物或诊断方法联用的相关研究也相对较少; 同时, 具有协同诊断作用的标志物之间在作用机制方面是否存在联系, 也有待进一步研究; 此外, 在 UCA1 推广应用于临床诊断前, 还需进行临床试验以验证其诊断效果; 且目前尚无文献证实 UCA1 是否能够用于诊断区分不同的肿瘤类型, 这或将成为 UCA1 在肿瘤诊断领域的一个新的研究方向。因此, 在今后的研究中还需通过更大规模的样本验证 UCA1 的诊断效果, 同时, UCA1 在肿瘤中的作用机制还需不断深入研究, 为 UCA1 将来应用于肿瘤的临床诊断和治疗奠定基础。

表2 UCA1联用在肿瘤中的诊断价值

肿瘤类型	样本	联合应用的标志物	AUC (单用)	AUC (联用)	参考文献
膀胱癌	96例BC组织和配对非癌组织	H19、HOTAIR	0.787	0.870	[24]
	16例健康人、14例首次诊断BC患者、15例BC复发患者和25例无复发患者的组织和血清样本	circSHKBP1	0.754	0.804	[26]
胃癌	49例原发癌组织和配对癌旁非肿瘤组织及血浆样本	INHBA-AS1、MIR4435-2HG、CEBPAAS1、AK001058	0.728	0.976	[33]
	30例GC组织和30例癌旁组织	GHE1、TUG1、PANDA	0.72	0.8	[34]
	120例健康人和119例PLGC患者的血浆样本	GEBPA-AS1、INHBA-AS1、AK001058、PPBP、PGS18	0.692	0.805	[35]
结直肠癌	120例健康人和143例EGC患者的血浆样本	PGM5-AS1、CEA	0.683	0.845	[40]
	140例CRC患者和健康受试者的组织	HOTTIP、PVT1	0.766	0.838	[42]
肝癌	129例HCC患者、49例LC患者、27例CHB患者、93例健康人的血清样本	Linc00512、AFP	0.8135	0.9286	[48]
乳腺癌	129例HCC患者、49例LC患者、27例CHB患者、93例健康人的血清样本	ANRIL、HIF1A-AS2	0.878	0.912	[48]
多发性骨髓瘤	25例TNBC患者和35例NTNBC患者的血浆样本	NEAT1	0.817	0.934	[50]
	84例MM患者和25例健康人的BMPCs样本		0.929	0.930	[51]

[参 考 文 献]

- 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. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424
- Ren W, Zuo S, Yang L, et al. Identification of a novel immune-related long noncoding RNA signature to predict the prognosis of bladder cancer. *Sci Rep*, 2022, 12: 3444
- Hauptman N, Glavač D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 4655-69
- Ghafouri-Fard S, Taheri M. UCA1 long non-coding RNA: an update on its roles in malignant behavior of cancers. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109459
- Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 4851-8
- Wang F, Li X, Xie X, et al. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion. *FEBS Lett*, 2008, 582: 1919-27
- Liu Z, Wang Y, Yuan S, et al. Regulatory role of long non-coding RNA UCA1 in signaling pathways and its clinical applications. *Oncol Lett*, 2021, 21: 404
- Xuan W, Yu H, Zhang X, et al. Crosstalk between the lncRNA UCA1 and microRNAs in cancer. *FEBS Lett*, 2019, 593: 1901-14
- Yuan Z, Li Z. Long noncoding RNA UCA1 facilitates cell

- proliferation and inhibits apoptosis in retinoblastoma by activating the PI3K/Akt pathway. *Transl Cancer Res*, 2020, 9: 1012-22
- [10] Sun S, Gong C, Yuan K. LncRNA UCA1 promotes cell proliferation, invasion and migration of laryngeal squamous cell carcinoma cells by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2019, 17: 1182-9
- [11] Kong L, Wu Q, Zhao L, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to metastasis of bile duct carcinoma through regulation of miR-122/*CLIC1* and activation of the ERK/MAPK signaling pathway. *Cell Cycle*, 2019, 18: 1212-28
- [12] Sun MD, Zheng YQ, Wang LP, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes cell proliferation, migration and invasion of human leukemia cells via sponging miR-126. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 2233-45
- [13] Aaltonen KE, Novosadová V, Bendahl PO, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells from patients with metastatic breast cancer reflects evolutionary changes in gene expression under the pressure of systemic therapy. *Oncotarget*, 2017, 8: 45544-65
- [14] Geurickx E, Hendrix A. Targets, pitfalls and reference materials for liquid biopsy tests in cancer diagnostics. *Mol Aspects Med*, 2020, 72: 100828
- [15] Martins I, Ribeiro IP, Jorge J, et al. Liquid biopsies: applications for cancer diagnosis and monitoring. *Genes (Basel)*, 2021, 12: 349
- [16] Drag MH, Kilpeläinen TO. Cell-free DNA and RNA-measurement and applications in clinical diagnostics with focus on metabolic disorders. *Physiol Genomics*, 2021, 53: 33-46
- [17] Larson MH, Pan W, Kim HJ, et al. A comprehensive characterization of the cell-free transcriptome reveals tissue- and subtype-specific biomarkers for cancer detection. *Nat Commun*, 2021, 12: 2357
- [18] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [19] Erdmann K, Salomo K, Klimova A, et al. Urinary microRNAs as potential markers for non-invasive diagnosis of bladder cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3814
- [20] Cui X, Jing X, Long C, et al. Accuracy of the urine UCA1 for diagnosis of bladder cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8: 35222-33
- [21] Ding Z, Ying W, He Y, et al. LncRNA-UCA1 in the diagnosis of bladder cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100: e24805
- [22] Srivastava AK, Singh PK, Rath SK, et al. Appraisal of diagnostic ability of UCA1 as a biomarker of carcinoma of the urinary bladder. *Tumour Biol*, 2014, 35: 11435-42
- [23] Eissa S, Matboli M, Essawy NO, et al. Integrative functional genetic-epigenetic approach for selecting genes as urine biomarkers for bladder cancer diagnosis. *Tumour Biol*, 2015, 36: 9545-52
- [24] Wang W, Yin Z. Diagnostic value of long non-coding RNA H19, UCA1, and HOTAIR as promising biomarkers in human bladder cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 11659-65
- [25] Yu X, Wang R, Han C, et al. A panel of urinary long non-coding RNAs differentiate bladder cancer from urocystitis. *J Cancer*, 2020, 11: 781-7
- [26] Pan J, Xie X, Li H, et al. Detection of serum long non-coding RNA UCA1 and circular RNAs for the diagnosis of bladder cancer and prediction of recurrence. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12: 2951-8
- [27] Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 2029-44
- [28] Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, et al. Potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets of microRNAs in human gastric cancer. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 945
- [29] Gao J, Cao R, Mu H. Long non-coding RNA UCA1 may be a novel diagnostic and predictive biomarker in plasma for early gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 12936-42
- [30] Zheng Q, Wu F, Dai WY, et al. Aberrant expression of UCA1 in gastric cancer and its clinical significance. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17: 640-6
- [31] Yang Y, Shao Y, Zhu M, et al. Using gastric juice lncRNA-ABHD11-AS1 as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37: 1183-8
- [32] Virgilio E, Giarnieri E, Giovagnoli MR, et al. Long non-coding RNAs in the gastric juice of gastric cancer patients. *Pathol Res Pract*, 2018, 214: 1239-46
- [33] Ke D, Li H, Zhang Y, et al. The combination of circulating long noncoding RNAs AK001058, INHBA-AS1, MIR4435-2HG, and CEBPA-AS1 fragments in plasma serve as diagnostic markers for gastric cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 21516-25
- [34] Esfandi F, Taheri M, Kholghi Oskooei V, et al. Long noncoding RNAs expression in gastric cancer. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 13802-9
- [35] Chen L, Ge C, Feng X, et al. Identification of combinations of plasma lncRNAs and mRNAs as potential biomarkers for precursor lesions and early gastric cancer. *J Oncol*, 2022, 2022: 1458320
- [36] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 177-93
- [37] Li X, Chen R, Li Z, et al. Diagnostic value of combining miRNAs, CEA measurement and the FOBT in colorectal cancer screening. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2549-57
- [38] Tao K, Yang J, Hu Y, et al. Clinical significance of urothelial carcinoma associated 1 in colon cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 21854-60
- [39] Liu X, Liu X, Qiao T, et al. Prognostic and clinicopathological significance of long non-coding RNA UCA1 in colorectal cancer: results from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e18031
- [40] Wang M, Zhang Z, Pan D, et al. Circulating lncRNA UCA1 and lncRNA PGM5-AS1 act as potential diagnostic biomarkers for early-stage colorectal cancer. *Biosci Rep*, 2021, 41: BSR20211115
- [41] Pesta M, Kucera R, Topolcan O, et al. Plasma microRNA levels combined with CEA and CA19-9 in the follow-up

- of colorectal cancer patients. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 864
- [42] Gharib E, Anaraki F, Baghdar K, et al. Investigating the diagnostic performance of HOTTIP, PVT1, and UCA1 long noncoding RNAs as a predictive panel for the screening of colorectal cancer patients with lymph node metastasis. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 14780-90
- [43] Yang YN, Zhang R, Du JW, et al. Predictive role of UCA1-containing exosomes in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 164
- [44] Chaisaingmongkol J, Budhu A, Dang H, et al. Common molecular subtypes among asian hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer Cell*, 2017, 32: 57-70.e3
- [45] Qin S, Wu Q. Systemic chemotherapy with oxaliplatin is a good option for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol*, 2015, 2: 203-7
- [46] Zheng ZK, Pang C, Yang Y, et al. Serum long noncoding RNA urothelial carcinoma-associated 1: a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Int Med Res*, 2018, 46: 348-56
- [47] Kamel MM, Matboli M, Sallam M, et al. Investigation of long noncoding RNAs expression profile as potential serum biomarkers in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl Res*, 2016, 168: 134-45
- [48] Huang J, Zheng Y, Xiao X, et al. A circulating long noncoding RNA panel serves as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Dis Markers*, 2020, 2020: 5417598
- [49] Wang HM, Lu JH, Chen WY, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of lung cancer and is closely related to clinical diagnosis as a predictive biomarker in plasma. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 11824-30
- [50] Liu M, Xing LQ, Liu YJ. A three-long noncoding RNA signature as a diagnostic biomarker for differentiating between triple-negative and non-triple-negative breast cancers. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6222
- [51] Sedlarikova L, Gromesova B, Kubackzkova V, et al. Deregulated expression of long non-coding RNA UCA1 in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2017, 99: 223-33
- [52] Wen JJ, Ma YD, Yang GS, et al. Analysis of circulating long non-coding RNA UCA1 as potential biomarkers for diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 498-503