

·综述·



全文二维码

长链非编码 RNA 在小儿神经母细胞瘤 诊治中的调控机制研究进展

胡志刚¹ 刘林涛² 徐伟立²¹ 河北医科大学第二医院普通外科, 石家庄 050000; ² 河北医科大学第二医院小儿外科, 石家庄 050000

通信作者: 徐伟立, Email: 27300526@hebmu.edu.cn

【摘要】 神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童常见的颅外实体肿瘤,其发病机制复杂,部分患儿预后不良,复发率高,因此早期诊断和有效治疗至关重要。近年研究发现,长链非编码 RNA(long-non-coding RNA, lncRNA)在多种肿瘤的发生、发展中发挥重要调控作用。本文就 lncRNA 在 NB 诊断及治疗过程中的功能与分子机制研究进展进行综述,从表观遗传学角度阐明该病的发病机制,并为探索新的治疗策略提供参考。

【关键词】 长链非编码 RNA; 神经母细胞瘤; 诊断; 治疗; 儿童

【基金项目】 河北省中央引导地方科技发展资金项目(236Z7735G)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202510009-018

Research advances on regulatory mechanism of long non-coding RNAs in the diagnosis and treatment of pediatric neuroblastoma

Hu Zhigang¹, Liu Lintao², Xu Weili²¹ Department of General Surgery, Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ² Department of Pediatric Surgery, Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Xu Weili, Email: 27300526@hebmu.edu.cn

【Abstract】 As a common extracranial solid tumor in children, neuroblastoma (NB) has a complex pathogenesis. Some children have a poor prognosis and a high recurrence rate. Early diagnosis and effective treatment are essential. Recent studies have revealed that long non-coding RNAs (lncRNAs) play important regulatory roles in the occurrence and development of various tumors. This review summarized the latest researches on functions and molecular mechanisms of lncRNAs in the diagnosis and treatment of NB. It was intended for providing references for clarifying the pathogenesis of this disease from the perspective of epigenetics and exploring new therapeutic strategies.

【Key words】 Long-noncoding RNA; Neuroblastoma; Diagnosis; Therapy; Child

【Fund program】 Central Guiding Local Science and Technology Development Fund Project of Hebei Province(236Z7735G)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202510009-018

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种胚胎期或生后早期发生的起源于神经嵴交感神经祖细胞的儿童恶性实体肿瘤,占儿童恶性肿瘤的 7%~8%,约占儿童肿瘤相关死亡的 15%^[1]。该病发病机制复杂,复发率高、预后差。尽管临床上已形成以手术切除为主,化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗相结合的综合体系,但预后仍不尽人意。随着分子生物学研究的深入,从分子层面解析 NB 关键信号通路异常,筛选具有临床转化潜力的高特异性原癌或抑癌基因靶点,成为该领域的重要研究方向。长链非编码 RNA(long-noncoding RNA, lncRNA)是一类不编码蛋白质的转录本,长度超过 200 个碱

基,广泛参与基因表达调控^[2]。近年来,关于 lncRNA 调控和影响体内多种肿瘤(包括 NB)发生、发展的文献报道越来越多,已被证实参与调控基因表达的各个阶段,并通过影响其分子水平而发挥作用^[3-4]。本文就 lncRNA 在 NB 发生发展中的功能及其分子机制研究进展进行综述,为阐明 NB 的发病机制及探索基于 lncRNA 的分子诊断标志物和靶向治疗策略提供理论依据。

一、lncRNA 的分类及功能

根据基因组位置, lncRNA 可以分为以下六类: ①内含子 lncRNA: 内含子完全位于蛋白质编码基因区域内; ②基因间

lncRNA:内含子位于两个蛋白质编码基因之间的间隔区;③反义 lncRNA:可覆盖外显子或内含子的区域与蛋白质编码基因的反义链重叠;④正义 lncRNA:与编码基因的蛋白质正义链部分重叠;⑤双向 lncRNA:与启动子在转录增强子区域内呈相反方向转录;⑥增强子 lncRNA:来源于转录增强子区域,参与远程基因调控^[5-6]。另外,lncRNAs 也可以根据亚细胞位置进行分组:细胞核 lncRNA 和细胞质 lncRNA,前者主要从事基因转录、染色质重塑等功能,后者主要参与调节部分细胞器和 RNA 介导功能^[7]。

二、lncRNA 在 NB 中的调控机制及生物学特性

(一) lncRNA 的组织特异性表达以及作为 NB 生物标志物的潜在价值

虽然目前 NB 的分子机制研究和临床治疗取得了显著进展,但其早期诊断的困境仍然是导致患儿病死率高的关键因素。单一指标(如血儿茶酚胺、24 h 尿香草扁桃酸、血清神经元特异性烯醇化酶等)由于灵敏度及特异度均较低、动态变化幅度大,对 NB 的诊断(尤其是早期诊断)价值相对有限^[8-9]。随着 lncRNA 研究的深入,其在肿瘤诊断和预后评估上的价值日益凸显。①早期诊断:特定 lncRNA 表达谱可在临床症状出现前提示肿瘤发生;②分子分型:lncRNA 表达特征有助于肿瘤精准分型和风险分层;③预后评估:关键 lncRNA 表达水平与患儿生存率显著相关;④治疗监测:lncRNA 表达的动态变化可反映治疗效果。这些组织特异性特征使得 lncRNA 成为肿瘤精准诊治研究的重要方向,而基于 lncRNA 的液体活检技术也在开发中。

综上所述,lncRNA 因其组织特异性、高稳定性和易于在体液中检测的特性,在 NB 的无创早期诊断、精准分子分型、预后风险评估及治疗反应监测方面展现出巨大的应用潜力。未来的研究重点应集中在大型、多中心前瞻性队列研究中验证已有候选分子(如 lncNB1、SNHG1、NDM29、NBAT1 等)的诊断效能,并推动其与现有临床指标的整合,最终实现向临床实践的转化^[10-13]。

(二) lncRNA 在 NB 中的促癌作用

肿瘤的发生是一个多阶段、多因素参与的复杂生物学过程。lncRNA 在 NB 恶性转化过程中发挥着关键调控作用。近年来研究发现,多种 lncRNA 在 NB 中呈显著表达上调,促进了肿瘤的发生、发展。

1. 远端素同源框 6 反义 RNA1 (distal-less homeobox 6 antisense RNA 1, DLX6-AS1): DLX6-AS1 是位于人类 7 号染色体 q21.3 区域的一个 lncRNA^[14]。NB 组织中 DLX6-AS1 表达显著升高,与患儿临床病理分期相关,提示预后不良^[15]。研究表明 DLX6-AS1 通过靶向 miR-506-3p 促进信号转换器和转录激活因子 2 (STAT2) 的表达,从而促进 NB 进展^[15]。此外,DLX6-AS1 还可通过 miR-513c-5p/PLK4 轴、miR-497-5p/YAP1 轴及 miR-107/BDNF 轴等介导致癌功能^[16-17]。因此,在 NB 中 DLX6-AS1 通过海绵吸附 miRNA 使下游肿瘤相关因子失活而发挥基因调控作用。

2. 核富集丰富转录本 1 (nuclear-enriched abundant tran-

script-1, NEAT1): NEAT1 是一个由 RNA 聚合酶 II 从染色体 11q13.1 位点转录的 lncRNA,编码 NEAT1-1 和 NEAT1-2^[18]。较长的 NEAT1-2 负责核旁斑功能,并抑制 PAM 和 ERK 通路活性。此过程也隔离了 miR-183-5p,上调 FOXP1,导致细胞增殖和迁移减少^[18]。因此,NEAT1-2 的上调可抑制 NB 的细胞增殖、迁移和侵袭。相反,NEAT1-1 过表达会促进肿瘤细胞增殖。因而,NEAT1 作为 NB 致癌促进因子主要是 NEAT1-1 发挥作用。Naveed 等^[19]开发了一种反义寡核苷酸,可以使高危 NB 中 NEAT1 的 RNA 多聚腺苷化发生空间位阻,这导致两种亚型的比例发生变化,即 NEAT1-1 表达下调、NEAT1-2 表达上调,从而达到抑制 NB 生长的目的。

3. X-非活性特异性转录本 (X-inactive specific transcript, XIST): XIST 于 1991 年首次报道^[20]。XIST 位于 X 染色体上 100 ~ 500 kb 区域,是哺乳动物 X 染色体失活的关键调控因子。在 NB 中,XIST 可以通过竞争性结合 miRNAs 正向调控靶基因 mRNAs 表达而促进肿瘤进展^[21-22]。敲低 XIST 可通过靶向吸附 miR-375 抑制 L1CAM 的表达,进而限制 NB 生长^[23]。XIST 通过 EZH2 降低 DKK1 表达,加速 NB 细胞增殖、迁移和侵袭^[24]。

恶性肿瘤细胞表现出独特的能量代谢特征,高糖酵解率和肿瘤微环境中的酸性环境与肿瘤增殖、转移以及治疗抵抗等特征相关^[25]。研究表明,XIST 做为一种新的 NB 糖酵解相关 lncRNA,通过胰岛素受体底物 1 (IRS1)/磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路影响 NB 葡萄糖代谢^[26]。

本节所述的 DLX6-AS1、NEAT1 和 XIST 等,是 NB 中关键的致癌性 lncRNA,其核心作用机制高度依赖于竞争性内源 RNA 机制,通过“分子海绵”吸附特定的 miRNA,解除其对下游癌基因的抑制,从而驱动肿瘤增殖、侵袭与代谢重编程。值得注意的是,同一 lncRNA 的不同转录本(如 NEAT1-1 与 NEAT1-2)可能发挥完全相反的生物学功能,这提示未来靶向治疗需具备极高的特异性。针对这些关键 lncRNA 开发反义寡核苷酸等靶向药物,是极具前景的治疗策略。

(三) lncRNA 在 NB 中的抑癌作用

研究表明,lncRNA 分子在肿瘤抑制过程中亦扮演着关键角色。然而,其作用机制与传统抑癌基因存在显著差异。在 NB 中,特定 lncRNA 的表达缺失与疾病进展密切相关。

1. KCNQ1 对链/反义转录本 1 (KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1, KCNQ1OT1): KCNQ1OT1 也称为 KCNQ1 重叠转录本 1,是位于 11p15.5 染色体上的一个 91kb 的未剪接 lncRNA^[27]。既往研究发现,KCNQ1OT1 作为 ceRNA 海绵,在 NB 细胞中可通过靶向 miR-296-5p 影响 Bax mRNA,促进肿瘤细胞凋亡,抑制 NB 进展^[28]。

2. 癌症易感性候选基因 7 (cancer susceptibility candidate 7, CASC7): CASC7 于 2013 年在胃癌中首次报道,又称 LINC00980RNA 980,位于 8 号染色体,全长 9.3 kb,定位于细胞核和细胞质^[29]。国际癌症基因组计划数据库显示 CASC7 作为肿瘤抑制因子发挥抗肿瘤作用的可能性^[30-32]。研究发现 CASC7 是 miR-10a 上游抑制剂,通过抑制 miR-10a 导致

PTEN 表达上调,降低 NB 细胞增殖^[33]。

3. 母系表达基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3): MEG3 是 lncRNAs 成员,属于人类 14 号染色体 DLK1-MEG3 印迹区的一个印迹基因。MEG3 在许多肿瘤中表达下调(包括 NB、神经胶质瘤等)^[34-35]。MEG3 被认为是一种潜在的肿瘤抑制因子,是一种染色质相互作用的 lncRNA,通过 RNA-DNA 三重体建立来识别其靶标,发挥生物学效应。此外,MEG3 高表达通过抑制 FOXO1 介导的自噬和 mTOR 介导的 EMT 来抑制 NB 发展^[34]。

进一步研究发现,MEG3 还可以通过 HIF-1 α 和 p53 通路影响 NB 细胞增殖和凋亡^[34]。①MEG3 降低了 MDM2 水平,随后抑制了泛素介导的 p53 降解。②MEG3 通过特异性结构域与关键肿瘤抑制蛋白 p53 发生直接互作,增强其转录活性^[36]。由于 MEG3 上调提高了 p53 蛋白水平而不影响其转录水平,因而可能增加了 p53 蛋白的稳定性^[37]。

与促癌 lncRNA 相反,KCNQ1OT1、CASC7 和 MEG3 等则扮演着肿瘤抑制因子的角色。它们通过诱导凋亡、抑制增殖关键信号(如 PTEN)、稳定 p53 蛋白等多种机制遏制肿瘤发展,这些 lncRNA 的表达下调或缺失与 NB 的不良预后密切相关。因此,恢复或模拟这些抑癌 lncRNA 的功能(如通过表观遗传药物激活其表达或递送其模拟物),为 NB 的靶向治疗提供了另一条充满潜力的路径。

(四) lncRNA 与 NB 耐药性

肿瘤细胞对化疗药物耐药是导致治疗失败的主要原因,因此化疗耐药性是高危 NB 治疗的主要障碍^[38]。NB 化疗耐药的形成涉及复杂的网络调控,近年研究发现 lncRNA 在这一过程中发挥核心调控作用。

1. 神经母细胞瘤分化标志物 29(neuroblastoma differentiation marker 29, NDM29): NDM29 是一种新的 pol III 转录的 ncRNA,其过表达导致 NB 细胞中多药耐药蛋白表达减少,从而增加对 NB 治疗中常用细胞毒性药物的敏感性^[39]。机制层面,NDM29 抑制多药耐药蛋白 1(MRP1)的表达,而 MRP1 是一种位于质膜上的 ATP 依赖转运体(尤其是在 MYCN 扩增 NB 中),参与解毒和化疗耐药^[40]。很多治疗 NB 的一线药物都是 MRP1 底物,包括依托泊苷、阿霉素、长春新碱、伊立替康等。NDM29 正是通过对这些化疗药底物的抑制,进一步抑制 NB 细胞对化疗药物的抵抗性,从而发挥抗肿瘤作用。

2. ZNF674 反义 RNA1(ZNF674 antisense RNA 1, ZNF674-AS1): ZNF674-AS1 位于 ChrXp11.23,其在 NB、胃癌等实体瘤中高表达并参与化疗药物耐药^[41]。研究发现 ZNF674-AS1 结合 IGF2BP3,增强其与碳酸酐酶 IX(CA9)结合的能力,从而增强顺铂耐药性。一方面,ZNF674-AS1 通过 CA9 与 IGF2BP3 相互作用,而 IGF2BP3 在调控 NB 细胞增殖与迁移过程中扮演着重要角色^[42]。另一方面,ZNF674-AS1 协同 IGF2BP3 促进 CA9 转录水平^[43]。CA9 是参与肿瘤生长的关键酶,与 NB 患儿的临床预后相关。

3. DNA 损伤激活的非编码 RNA(noncoding RNA activa-

ted by DNA damage, NORAD): 缺氧与 NB 发生及进展有关,包括神经嵴细胞迁移和分化。肿瘤微环境中缺氧条件导致多种细胞过程的失调(如细胞增殖、存活和侵袭),进而导致肿瘤侵袭和治疗耐药^[44]。

NORAD 又称 LINC00657,位于 Chr20q11.23,是一种特异性非编码 RNA,可以调节基因组的稳定性^[45]。研究表明,NB 中 NORAD 富集增强,而 NORAD 高表达与 NB 患儿预后不良有关^[46]。研究发现,NORAD 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在 NB 组织中表达增强,两者呈正相关,HIF-1 α 可能通过一种与基质金属蛋白酶相关的机制,促进缺氧条件下 NB 细胞迁移^[47]。

组蛋白去乙酰化酶 8(HDAC8)异常过表达见于包括 NB 在内的多种肿瘤,且 HDAC8 表达与 NB 不良预后相关^[48]。其已被发现参与维持细胞增殖,抑制细胞凋亡,激活侵袭和转移,逃避免疫反应,并促进耐药性。机制上,NORAD 可作为 miR-144-3p 竞争性 ceRNA 调控 HDAC8,增强 HIF-1 α 转录活性,最终表现为促进 NB 肿瘤增殖、转移及对阿霉素的化疗耐药作用^[48]。

化疗耐药是高危 NB 治疗失败的主因。lncRNA 通过调控药物外排泵(如 NDM29/MRP1)、适应缺氧微环境(如 NORAD/HIF-1 揭轴)等复杂网络介导耐药,这提示 lncRNA 表达谱可作为预测化疗反应的生物标志物。更重要的是,靶向这些耐药相关 lncRNA(如敲低 NORAD 或 ZNF674-AS1),与传统化疗药物联用,有望成为逆转耐药、改善患儿疗效的新突破口。

(五) lncRNA 与 NB 免疫

免疫逃逸是 NB 进展的基础^[49]。lncRNA 作为肿瘤免疫调控网络的关键节点,通过多种机制参与 NB 免疫调节过程。

1. 转移相关肺腺癌转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1): 人类 MALAT1 位于 11 号染色体,可调节多个基因转录过程,并在糖酵解、粘附、DNA 修复和血管化等生物途径中发挥作用^[50]。

MICA/B 是一种在肿瘤细胞 DNA 受损后表达的应激蛋白,可作为肿瘤免疫检查点的潜在治疗靶点。在 NB 中, MALAT1 表达增加通过靶向 miR-92a,解除其对 ADAM10 的抑制,刺激 MICA/B 分泌,促进 NB 细胞免疫逃逸^[51]。

2. 小核仁 RNA 宿主基因 16(small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16): SNHG16 位于人类 17q25.1 染色体,在侵袭性 NB 中高表达,与肿瘤预后不良相关^[52]。SNHG16 可能通过 miR-338-3p/PLK4 途径参与 NB 的发生和顺铂耐药,这为克服 NB 患儿的化疗耐药提供了新的见解^[53]。SNHG16 敲低通过 SNHG16/miR-128-3p/HOXA7 轴抑制 NB 细胞的增殖、迁移、侵袭,并诱导其凋亡^[54]。因此,SNHG16 可能通过 ceRNA 机制调控 NB 细胞功能,在增强 NB 免疫治疗方面发挥作用。

3. EPB41L4A 反义 RNA1(EPB41L4A antisense RNA 1, EPB41L4A-AS1): EPB41L4A-AS1 定位于基因组 5 号染色体 q22.2 区域,可同时调节糖酵解和谷氨酰胺代谢^[55]。NB 中

EPB41L4A-AS1 表达升高,可抑制 NK 细胞糖酵解。机制上,EPB41L4A-AS1 被包裹到外泌体并从 CD56brightNK 分泌,进而传递到 CD56dimNK 细胞,导致 NB 患儿的 NK 细胞糖酵解受损^[56]。这一结论已在 NK-92 细胞模型中被证实。

4. ADAMTS9 反义 RNA 2 (ADAMTS9 antisense RNA 2, ADAMTS9-AS2): ADAMTS9-AS2 是一种已被证明在致癌过程中发挥重要作用的 lncRNA^[57]。ADAMTS9-AS2 在 NB 分化调控中发挥关键作用,其表达水平与肿瘤细胞分化呈正相关,与 NB 临床分期呈负相关^[58]。

机制层面,ADAMTS9-AS2 与 LIN28B 结合,减弱了初级 let-7 与 LIN28B 之间的相互作用,导致成熟的 let-7 microRNA 释放,从而抑制癌基因 MYCN 活性。MYCN 作为 NB 关键驱动基因,通过 CD47 及 PD-L1 形成双重免疫逃逸策略。在小鼠和人类肿瘤细胞中,抑制 MYCN 可导致 CD47 和 PD-L1 mRNA 水平降低^[59]。通过靶向抑制 MYCN 转录活性来解除肿瘤免疫逃逸,从而增强现有免疫检查点抑制剂的治疗效果,可能成为增强肿瘤免疫治疗的新策略。

lncRNA 是 NB 肿瘤微环境免疫调控的关键节点,通过调节免疫检查点配体(如 MALAT1/MICA/B)、影响免疫细胞代谢(如 EPB41L4A-AS1/NK 细胞)以及操控核心癌基因驱动的免疫逃逸程序(如 ADAMTS9-AS2/MYCN/PD-L1;CD47)来促进免疫逃逸。这为 NB 的免疫治疗带来了新的启示:一方面,这些 lncRNA 本身可作为免疫治疗效果的预测标志物;另一方面,靶向上述 lncRNA 可能会提高现有免疫检查点抑制剂的敏感性,为“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”提供组合策略。

(六) NB 诊治相关特异性 lncRNA

1. 铜死亡相关 lncRNA (cuproptosis-related lncRNA, CRlncRNA): 铜死亡是一种最近被描述的铜依赖性细胞死亡机制,在肿瘤生物学中已显示出关键的调节作用。Chen 等^[60]采用综合多组学框架,系统阐述了 NB 中 CRlncRNAs 的表达模式,表明 CRlncRNAs 可通过铁死亡-铜死亡交叉通路调节铜稳态,同时塑造以 M2 巨噬细胞浸润为特征的免疫抑制微环境,在调节 NB 细胞增殖和迁移方面发挥重要作用,但其在 NB 中的作用机制有待进一步研究。

2. CTLA-4 相关 lncRNA: 许多 lncRNA 参与 CTLA-4 表达平衡的调节,这些 lncRNA 和 CTLA-4 之间的联系导致了許多疾病的发展,其上游通路异常可能是关键点。研究这些异常可能有助于开发新的 NB 治疗策略^[61]。未来研究的目的在于强调 lncRNA 促进 CTLA-4 表观遗传控制的意义(如 MIR155HG/miR-155/CTLA-4 已经显示出作为有效生物标志物和创新疗法靶点的巨大潜力)^[61]。

3. PD-1/PD-L1 相关 lncRNA: 检查点分子(PD-1、PD-L1)、炎症分子、lncRNA 和 miRNA 在 NB 发病过程中起着至关重要的作用。这些信号分子调控肿瘤发生的各个方面,包括肿瘤细胞的转化、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移。抑制致癌 lncRNAs/miRNAs 或递送肿瘤抑制 lncRNAs/miRNAs 是 NB 治疗的潜在策略。未来研究应侧重于改善 lncRNAs 和 miRNAs 的递送选择,以增强治疗效率 and 安全性,而研究其与

PD-1/PD-L1 信号通路之间是否存在串扰是必要的^[49]。未来的研究可能有助于将 PD-1/PD-L1 相关 lncRNAs/miRNAs 作为 NB 治疗的潜在靶点^[49]。

随着研究的深入,lncRNA 的研究范畴已拓展至“铜死亡、免疫检查点表观调控”等新兴前沿领域。尽管这些研究目前仍处于起步阶段,但揭示了 lncRNA 连接不同生物学过程(如代谢-免疫)的强大能力。CRlncRNAs、CTLA-4/PD-1 相关 lncRNAs 等代表了下一代 NB 分子标志物和药物靶点,亟待通过功能实验和机制研究将其从概念转化为实际应用。

综上所述,lncRNA 通过复杂的调控网络,深度参与了 NB 的发生、发展、耐药及免疫逃逸等过程。现有研究不仅鉴定出一大批具有关键功能的 lncRNA 分子,更逐步从单一的 ceRNA 机制阐释,迈向三维基因组、代谢重编程、肿瘤微环境塑造等多维功能的探索。这些成果奠定了 lncRNA 作为新型诊断生物标志物和治疗靶点的理论基础。然而,当前研究仍多聚焦于单一 lncRNA 的功能解析,缺乏系统性的整合视角。为实现 lncRNA 研究成果向临床精准医疗的跨越,我们在此提出一个“NB lncRNA 调控网络多维整合分型”框架的构想。该框架的核心在于超越单一分子标志物,通过整合多个维度的 lncRNA 信息,以期构建一个能够更精准反映 NB 肿瘤生物学特性的分子分型系统。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chung C, Boterberg T, Lucas J, et al. Neuroblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (S2): e28473. DOI: 10. 1002/pbc. 28473.
- [2] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification [J]. *Trends Genet*, 2015, 31 (5): 239-251. DOI: 10. 1016/j. tig. 2015. 03. 007.
- [3] Chi YJ, Wang D, Wang JP, et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers [J]. *Cells*, 2019, 8 (9): 1015. DOI: 10. 3390/cells8091015.
- [4] Beckedorff FC, Amaral MS, Deocesano-Pereira C, et al. Long non-coding RNAs and their implications in cancer epigenetics [J]. *Biosci Rep*, 2013, 33 (4): e00061. DOI: 10. 1042/BSR20130054.
- [5] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22 (2): 96-118. DOI: 10. 1038/s41580-020-00315-9.
- [6] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2018, 172 (3): 393-407. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 01. 011.
- [7] Vercouillie N, Ren Z, Terras E, et al. Long non-coding RNAs in neuroblastoma: pathogenesis, biomarkers and therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (11): 5690. DOI: 10. 3390/ijms25115690.
- [8] Zhang H, He XX, Miao QL, et al. Analysis of the relationship between MYCN gene and serum NSE and urinary VMA levels and neuroblastoma pathological features and prognosis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70 (4): 134-139. DOI: 10. 14715/cmb/2024. 70. 4. 21.

- [9] Smith SJ, Diehl NN, Smith BD, et al. Urine catecholamine levels as diagnostic markers for neuroblastoma in a defined population: implications for ophthalmic practice [J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24 (12): 1792–1796. DOI: 10. 1038/eye. 2010. 125.
- [10] Liu PY, Tee AE, Milazzo G, et al. The long noncoding RNA lnc-NB1 promotes tumorigenesis by interacting with ribosomal protein RPL35 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 5026. DOI: 10. 1038/s41467-019-12971-3.
- [11] Zhang N, Liu FL, Ma TS, et al. LncRNA SNHG1 contributes to tumorigenesis and mechanism by targeting miR-338-3p to regulate PLK4 in human neuroblastoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (20): 8971–8983. DOI: 10. 26355/eurrev_201910_19296.
- [12] Alloisio S, Garbati P, Viti F, et al. Generation of a functional human neural network by NDM29 overexpression in neuroblastoma cancer cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54 (8): 6097–6106. DOI: 10. 1007/s12035-016-0161-3.
- [13] Pandey GK, Kanduri C. Fighting neuroblastomas with NBAT1 [J]. *Oncoscience*, 2015, 2 (2): 79–80. DOI: 10. 18632/oncoscience. 126.
- [14] Ghafouri-Fard S, Najafi S, Hussien BM, et al. DLX6-AS1: a long non-coding RNA with oncogenic features [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 746443. DOI: 10. 3389/fcell. 2022. 746443.
- [15] Hu YP, Sun HF, Hu JT, et al. LncRNA DLX6-AS1 promotes the progression of neuroblastoma by activating STAT2 via targeting miR-506-3p [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7451–7463. DOI: 10. 2147/CMAR. S252521.
- [16] Jia PS, Wei EH, Liu HQ, et al. Silencing of long non-coding RNA DLX6-AS1 weakens neuroblastoma progression by the miR-513c-5p/PLK4 axis [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (12): 2627–2636. DOI: 10. 1002/iub. 2392.
- [17] Zhang HY, Xing MQ, Guo J, et al. Long noncoding RNA DLX6-AS1 promotes neuroblastoma progression by regulating miR-107/BDNF pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 313. DOI: 10. 1186/s12935-019-0968-x.
- [18] Pan WK, Wu A, Yu H, et al. NEAT1 negatively regulates cell proliferation and migration of neuroblastoma cells by miR-183-5p/FOXPI via the ERK/AKT pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720943608. DOI: 10. 1177/0963689720943608.
- [19] Naved A, Cooper JA, Li RH, et al. NEAT1 polyA-modulating antisense oligonucleotides reveal opposing functions for both long non-coding RNA isoforms in neuroblastoma [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (5): 2213–2230. DOI: 10. 1007/s00018-020-03632-6.
- [20] Dixon-McDougall T, Brown C. The making of a Barr body: the mosaic of factors that eXIST on the mammalian inactive X chromosome [J]. *Biochem Cell Biol*, 2016, 94 (1): 56–70. DOI: 10. 1139/bcb-2015-0016.
- [21] Zhu H, Zheng T, Yu J, et al. LncRNA XIST accelerates cervical cancer progression via upregulating Fus through competitively binding with miR-200a [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 789–797. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 05. 053.
- [22] Liu H, Deng HY, Zhao YJ, et al. LncRNA XIST/miR-34a axis modulates the cell proliferation and tumor growth of thyroid cancer through MET-PI3K-AKT signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37 (1): 279. DOI: 10. 1186/s13046-018-0950-9.
- [23] Yang HY, Zhang X, Zhao YH, et al. Downregulation of lncRNA XIST represses tumor growth and boosts radiosensitivity of neuroblastoma via modulation of the miR-375/L1CAM axis [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45 (11): 2679–2690. DOI: 10. 1007/s11064-020-03117-9.
- [24] Zhang J, Li WY, Yang Y, et al. LncRNA XIST facilitates cell growth, migration and invasion via modulating H3 histone methylation of DKK1 in neuroblastoma [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18 (16): 1882–1892. DOI: 10. 1080/15384101. 2019. 1632134.
- [25] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646–674. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 02. 013.
- [26] Cheng ZH, Luo C, Guo ZL. LncRNA-XIST/microRNA-126 sponge mediates cell proliferation and glucose metabolism through the IRS1/PI3K/Akt pathway in glioma [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (3): 2170–2183. DOI: 10. 1002/jcb. 29440.
- [27] Cagle P, Qi Q, Niture S, et al. KCNQ1OT1: an oncogenic long noncoding RNA [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (11): 1602. DOI: 10. 3390/biom11111602.
- [28] Li MM, Liu XH, Zhao YC, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 promotes apoptosis in neuroblastoma cells by regulating miR-296-5p/Bax axis [J]. *FEBS J*, 2020, 287 (3): 561–577. DOI: 10. 1111/febs. 15047.
- [29] Huang GQ, Xiang ZX, Wu HT, et al. The lncRNA BDNF-AS/WDR5/FBXW7 axis mediates ferroptosis in gastric cancer peritoneal metastasis by regulating VDAC3 ubiquitination [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (4): 1415–1433. DOI: 10. 7150/ijbs. 69454.
- [30] Gong X, Liao XY, Huang MY. LncRNA CASC7 inhibits the progression of glioma via regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (3): 564–570. DOI: 10. 1016/j. prp. 2019. 01. 018.
- [31] Chen L, Li X, Lu CJ, et al. The long non-coding RNA CASC7 inhibits growth and invasion of non-small cell lung cancer cells through phosphatase and tensin homolog upregulation via sequestration of miR-92a [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57 (2): 466–477. DOI: 10. 3892/ijo. 2020. 5076.
- [32] Sun WC, Yin DT. Long noncoding RNA CASC7 inhibits the proliferation and migration of papillary thyroid cancer cells by inhibiting miR-34a-5p [J]. *J Physiol Sci*, 2021, 71 (1): 9. DOI: 10. 1186/s12576-021-00793-2.
- [33] Zhou XJ, Lu HT, Li FJ, et al. LncRNA cancer susceptibility candidate (CASC7) upregulates phosphatase and tensin homolog by downregulating miR-10a to inhibit neuroblastoma cell proliferation [J]. *Neuroreport*, 2020, 31 (5): 381–386. DOI: 10. 1097/WNR. 0000000000001411.
- [34] Ye MJ, Lu H, Tang WT, et al. Downregulation of MEG3 promotes neuroblastoma development through FOXO1-mediated autophagy and mTOR-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (15): 3050–3061. DOI: 10. 7150/ijbs. 48126.
- [35] Qin WX, Shi Y, Zhu D, et al. EZH2-mediated H3K27me3 enrichment on the lncRNA MEG3 promoter regulates the growth and metastasis of glioma cells by regulating miR-21-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (6): 3204–3214. DOI: 10. 26355/eurrev_202003_20687.
- [36] Tang WT, Dong KR, Li K, et al. MEG3, HCN3 and linc01105 influence the proliferation and apoptosis of neuroblastoma cells via the HIF-1 α and p53 pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36268. DOI: 10. 1038/srep36268.
- [37] Zhu JJ, Liu SS, Ye FQ, et al. Long noncoding RNA MEG3 interacts with p53 protein and regulates partial p53 target genes in hepatoma cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0139790. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0139790.
- [38] Li Y, Zhuo BB, Yin YY, et al. Anti-cancer effect of oncolytic adenovirus-armed shRNA targeting MYCN gene on doxorubicin-resistant neuroblastoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 2017, 491(1):134-139. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.07.062.
- [39] Vella S, Penna I, Longo L, et al. Perhexiline maleate enhances antitumor efficacy of cisplatin in neuroblastoma by inducing over-expression of NDM29 ncRNA [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18144. DOI: 10.1038/srep18144.
- [40] Fletcher JI, Williams RT, Henderson MJ, et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 26:1-9. DOI:10.1016/j.drug.2016.03.001.
- [41] Ye K, Wang Y. Long non-coding RNA ZNF674-AS1 antagonizes oxaliplatin resistance of gastric cancer via regulating EZH2-mediated methylation of CHST7 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(13):5523-5536. DOI:10.18632/aging.204165.
- [42] Zhu K, Gao TT, Wang ZR, et al. RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP3 interacts with MYCN and facilitates neuroblastoma cell proliferation[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):151. DOI:10.1038/s41420-023-01449-3.
- [43] Xu XS, Wang Z, Liu N, et al. Association between SOX9 and CA9 in glioma, and its effects on chemosensitivity to TMZ [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1):189-202. DOI:10.3892/ijo.2018.4382.
- [44] Huertas-Castaño C, Gómez-Muñoz MA, Pardo R, et al. Hypoxia in the initiation and progression of neuroblastoma tumours [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):39. DOI:10.3390/ijms21010039.
- [45] Elguindy MM, Mendell JT. NORAD-induced Pumilio phase separation is required for genome stability [J]. *Nature*, 2021, 595(7866):303-308. DOI:10.1038/s41586-021-03633-w.
- [46] Utnes P, Løkke C, Flægstad T, et al. Clinically relevant biomarker discovery in high-risk recurrent neuroblastoma [J]. *Cancer Inform*, 2019, 18:1176935119832910. DOI:10.1177/1176935119832910.
- [47] Chen S, Zhang M, Xing LL, et al. HIF-1 α contributes to proliferation and invasiveness of neuroblastoma cells via SHH signaling [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121115. DOI:10.1371/journal.pone.0121115.
- [48] Wang BQ, Xu LL, Zhang J, et al. LncRNA NORAD accelerates the progression and doxorubicin resistance of neuroblastoma through up-regulating HDAC8 via sponging miR-144-3p [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110268. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110268.
- [49] Nallasamy P, Chava S, Verma SS, et al. PD-L1, inflammation, non-coding RNAs, and neuroblastoma: immuno-oncology perspective [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2):53-65. DOI:10.1016/j.semcancer.2017.11.009.
- [50] Goyal B, Yadav SRM, Awasthee N, et al. Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance of long non-coding RNA MALAT1 in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2):188502. DOI:10.1016/j.bbcan.2021.188502.
- [51] Zhang Y, Hu RM, Xi BX, et al. Mechanisms of senescence-related NKG2D ligands release and immune escape induced by chemotherapy in neuroblastoma cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:829404. DOI:10.3389/fcell.2022.829404.
- [52] Yu YB, Chen F, Yang YR, et al. LncRNA SNHG16 is associated with proliferation and poor prognosis of pediatric neuroblastoma [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(1):93-102. DOI:10.3892/ijo.2019.4813.
- [53] Xu ZY, Sun YF, Wang DF, et al. SNHG16 promotes tumorigenesis and cisplatin resistance by regulating miR-338-3p/PLK4 pathway in neuroblastoma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:236. DOI:10.1186/s12935-020-01291-y.
- [54] Bao JT, Zhang SF, Meng QL, et al. SNHG16 silencing inhibits neuroblastoma progression by downregulating HOXA7 via sponging miR-128-3p [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4):825-836. DOI:10.1007/s11064-020-02955-x.
- [55] Liao MJ, Liao WJ, Xu NH, et al. Corrigendum for “LncRNA EPB41L4A-AS1 regulates glycolysis and glutaminolysis by mediating nucleolar translocation of HDAC2” [eBioMedicine 41(2019)200-213] [J]. *EBioMedicine*, 2024, 102:105084. DOI:10.1016/j.ebiom.2024.105084.
- [56] Chai WJ, Wang XL, Lu ZJ, et al. Elevated exosome-transferrable lncRNA EPB41L4A-AS1 in CD56bright NK cells is responsible for the impaired NK function in neuroblastoma patients by suppressing cell glycolysis [J]. *Clin Immunol*, 2023, 250:109322. DOI:10.1016/j.clim.2023.109322.
- [57] Xie SL, Yu X, Li YR, et al. Upregulation of lncRNA ADAMTS9-AS2 promotes salivary adenoid cystic carcinoma metastasis via PI3K/Akt and MEK/Erk signaling [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(12):2766-2778. DOI:10.1016/j.ymthe.2018.08.018.
- [58] Liu Y, Zhang J, Cao F, et al. N6-methyladenosine-mediated overexpression of long noncoding RNA ADAMTS9-AS2 triggers neuroblastoma differentiation via regulating LIN28B/let-7/MYCN signaling [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(22):e165703. DOI:10.1172/jci.insight.165703.
- [59] Casey SC, Tong L, Li YL, et al. MYC regulates the antitumor immune response through CD47 and PD-L1 [J]. *Science*, 2016, 352(6282):227-231. DOI:10.1126/science.aac9935.
- [60] Chen K, Wang J, Yang SM, et al. Integrated bulk and single-cell RNA sequencing reveals a cuproptosis-related lncRNA prognostic signature in neuroblastoma [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1076. DOI:10.1186/s12885-025-14463-8.
- [61] Ebrahimi A, Barati T, Mirzaei Z, et al. An overview on the interaction between non-coding RNAs and CTLA-4 gene in human diseases [J]. *Med Oncol*, 2024, 42(1):13. DOI:10.1007/s12032-024-02552-w.

(收稿日期:2025-10-10)

本文引用格式:胡志刚,刘林涛,徐伟立.长链非编码 RNA 在小儿神经母细胞瘤诊治中的调控机制研究进展[J].临床小儿外科杂志,2025,24(12):1190-1195. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202510009-018.

Citing this article as: Hu ZG, Liu LT, Xu WL. Research advances on regulatory mechanism of long non-coding RNAs in the diagnosis and treatment of pediatric neuroblastoma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2025, 24(12):1190-1195. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202510009-018.