

网络出版时间: 2022-04-02 9:00 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220331.1106.001.html>

◇ 综 述 ◇

长链非编码 RNA 在胃癌中的研究进展

范清泉^{1,2} 陈 腾^{1,3} 综述 王 杰^{1,3} 审校

摘要 胃癌为临床高发恶性肿瘤之一,但目前其发生发展的分子机制仍未明确。长链非编码 RNA(lncRNA)是从哺乳动物基因组转录而来,缺乏蛋白质编码潜能。近些年来,研究发现越来越多的 lncRNA 与胃癌密切相关。该文就 lncRNA 影响胃癌发展、早期诊断、判断预后及治疗方面的研究进展作一综述。

关键词 长链非编码 RNA; 胃癌; 发展; 诊断与预后

中图分类号 R-4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)04-0668-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.04.031

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在中国居恶性肿瘤的第 2 位^[1]。胃癌的发病与环境、遗传和饮食习惯等因素密切相关,但其机制尚未完全阐明。因此探索胃癌发展过程中的分子机制,寻找早期诊断和判断预后的分子标志,开发切实有效的靶向药物具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是从哺乳动物基因组转录而来的,虽然缺乏蛋白质编码潜能,但它们能调控细胞核的结构和转录,调节 mRNA 的稳定性,同时参与翻译和翻译后修饰,成为基因表达网络中的重要调节因子^[2]。越来越多的 lncRNA 被发现在胃癌的增殖、迁移和侵袭过程中发挥着重要作用,与胃癌诊断、治疗和预后密切相关,并可能作为潜在药物作用靶点。该综述从 lncRNA 影响胃癌发展、早期诊断、判断预后和治疗几个方面进行文献回顾,为胃癌防治提供依据。

2021-08-18 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81973625);上海市医学重点专科建设项目(编号:ZK2019B18)

作者单位: ¹ 安徽医科大学附属上海普陀中心临床学院普外科,上海 200062

² 安徽医科大学第一临床医学院,合肥 230032

³ 上海中医药大学附属普陀医院普外科,上海 200062

作者简介: 范清泉,男,本科;

王 杰,男,博士,副主任医师,责任作者, E-mail: wangjie4177@126.com

1 lncRNA 概述

随着生物技术的发展,人类基因组研究计划结果表明:仅有不到 2% 的核酸序列用于编码蛋白质,其余大部分并不表达蛋白质,这一类基因被称为非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[3]。ncRNA 最初被认为是转录噪声,然而随着研究的进展,发现 ncRNA 在正常发育和疾病发生发展过程中都发挥着关键作用。其中长度超过 200 nt 的 ncRNA 被称为 lncRNA, lncRNA 能与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用来介导基因调控,其作用机制涉及到转录调控、转录后调控等影响编码蛋白的基因活性;或者可以直接与某些蛋白相结合形成核酸蛋白复合物,通过影响蛋白在细胞中的定位发挥调节作用,并涉及多条与癌症发生发展密切相关的通路如 p53、NF-κB、PI3K/AKT 和 Notch 等影响肿瘤进程^[4]。

2 lncRNA 在胃癌发展中的作用

胃癌的发病过程是一个复杂过程,其涉及到癌前病变、基因突变、癌基因激活、抑癌基因失活等。在胃癌的发展中涉及到多个 lncRNA 的异常表达,部分具有癌基因特性的 lncRNA 过表达或具有抑癌特性的 lncRNA 失活都能够促进胃癌发展。

2.1 具有促癌作用的 lncRNA

2.1.1 转移相关肺腺癌转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

MALAT1 基因位于人类染色体 11q13 和小鼠染色体 19qA 上, MALAT1 在哺乳动物中表达丰富且进化保守,在各种生理过程中发挥着重要作用^[5]。MALAT1 对胃癌的致癌性和促进转移是通过 VE-cadherin/β-catenin 复合物、ERK/MMP 和 FAK/paxillin 信号通路途径介导的,其主要作用是促进了血管的新生^[6]。Li et al^[7] 研究表明 MALAT1 可以负性调节 miR-22-3p,解除 miR-22-3p 对 Erb3 的抑制,从而促进胃癌细胞的增殖和进展。

2.1.2 LOXL1 反义 RNA 1 (LOXL1-antisense RNA, LOXL1-AS1) LOXL1-AS1 位于人类染色体

15q24.1 上,包含10 781个核苷酸和5 个外显子。研究^[8]证实了 LOXL1-AS1 有促癌效应,如 LOXL1-AS1 激活 PI3K/AKT 途径,促进了髓母细胞瘤的细胞增殖和转移。LOXL1-AS1 在胃癌组织和细胞中高表达, Sun et al^[9] 研究表明 LOXL1-AS1 通过诱导细胞增殖、迁移和上皮间质转化来加速胃癌的恶化,其机制是通过 LOXL1-AS1/miR-708-5 p/USF1 通路实现的。Li et al^[10] 研究表明 LOXL1-AS1 可调控胃癌细胞的恶性表型,过表达的 LOXL1-AS1 显著降低 miR-142-5p 的表达,提高 PIK3CA 的表达水平从而促进胃癌细胞的生长和转移,同时在胃癌患者中 PIK3CA 过表达与不良病理指标及较短的总生存时间密切相关。

2.1.3 SOX2 重叠转录物(SOX2 overlapping transcript, SOX2OT) SOX2OT 位于人类染色体 3q26.3 上,在结直肠癌、肺癌、乳腺癌和食管鳞状细胞癌中高表达,它与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭呈正相关,是肺癌和肝细胞癌的不良预后因素^[11]。Zhang et al^[12] 检测了 132 个胃癌样本中 SOX2OT 的状态,发现在胃癌组织和胃癌细胞系中 SOX2OT 表达升高,高水平的 SOX2OT 与恶性状态和预后不良相关。Qu et al^[13] 的研究表明过表达的 SOX2OT 促进了胃癌细胞的增殖和转移以及 AKT2 的磷酸化,同时 SOX2OT 作为竞争性内源性 RNA 与 miR-194-5 结合促进 AKT2 表达,从而促进胃癌的进展。

2.2 具有抑癌作用的 lncRNA

2.2.1 生长抑制特异性基因 5(growth arrest specific 5, GAS5) 胃癌的快速发展主要是转移引起的, GAS5 在胃癌组织和细胞系中的表达明显降低,其低表达与胃癌转移和预后不良密切相关。Liu et al^[14] 研究表明 GAS5 与 Y 盒结合蛋白 1(Y-box binding protein 1, YBX1) 相互作用, GAS5 下调降低了 YBX1 蛋白水平,进而降低了 YBX1 反式激活 p21 表达,并消除了 G1 期细胞周期阻滞对胃癌的抑制作用。此外, GAS5 过表达靶向 p53 作用于胃癌细胞, GAS5 还可通过调节 p53 信号而抑制胃癌转移^[15]。

2.2.2 母源性印记基因 3(maternally expressed gene 3, MEG3) MEG3 位于染色体 14q32.3 上,研究^[16]表明这种 lncRNA 在人类癌症中充当抑癌基因的作用;在机制上,启动子区域的高甲基化作为其潜在的调节机制。Wei et al^[17] 发现与胃癌组织比较, MEG3 在邻近组织中高表达, MEG3 的过表达可以抑制胃癌细胞的增殖和转移,同时也增加了 p53 的

表达。Dan et al^[18] 研究表明 miR-21 是 MEG3 的靶点, MEG3 负调控 miR-21 的表达; MEG3 过表达通过抑制 miR-21 的表达,抑制胃癌细胞的增殖和转移。除此之外, Ding et al^[19] 研究表明 MEG3 的过表达能抑制胃癌细胞的迁移、侵袭和增殖,并促进细胞凋亡;在胃癌组织中 MEG3 被高甲基化以降低表达,当 MEG3 的表达恢复就可以在体外抑制肿瘤生长。

3 lncRNA 在胃癌辅助诊断和预后评估中的作用

胃癌仍然是全世界癌症死亡的重要原因之一,大多数胃癌患者是在晚期诊断的,这导致了其治疗的受限和预后不良。目前胃癌的确诊依赖于侵入性检查和组织活检。但胃镜和腹腔镜下取活检等检查因其侵入性、操作复杂和检查条件要求高,不利于作为常规筛查手段。且目前临床上用于胃癌早期检测的最常见肿瘤标志物如 CEA、CA19-9 等灵敏性和特异性也较低。因此寻找识别特定的非侵入性生物标志物,对于胃癌筛查和早期诊断有重大意义。其中 lncRNA 在体液中循环时具有高稳定性,通过检测外周血或体液中肿瘤 lncRNA 表达能够反映肿瘤组织中的表达。因此,通过测定血浆或外泌体中 lncRNA 有望用于肿瘤患者早期诊断、预测预后、转移风险和手术后复发风险评估,对患者制定综合的治疗措施具有重要帮助^[20]。以下 lncRNA 分子作为新型诊断标志物和胃癌预后判读指标,具有较好的潜在临床应用价值。

3.1 lncRNA 作为诊断标志物

3.1.1 血清中 lncRNA 与胃癌诊断 血清学标志物作为一种良好的辅助诊断手段,具有创伤性小且简便易测的优点。Shan et al^[21] 通过荧光定量 PCR 方法检测胃癌患者及正常对照组血清中尿路上皮癌相关抗原 1(urothelial cancer associated 1, UCA1) 的表达,发现胃癌患者血清 UCA1 的表达明显高于正常对照组;其表达与年龄、性别、临床分期、淋巴结转移、远处转移无关,与癌细胞分化程度呈负相关,敏感性达 93.20%,特异性达 78.63%。Jiang et al^[22] 发现胃癌患者血浆中前列腺癌基因表达标志物 1(prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1) 的表达水平显著高于健康对照组,并通过 ROC 曲线明确了血浆 PCGEM1 的诊断价值。此外, PCGEM1 表达水平与肿瘤分化和 TNM 分期有关。Feng et al^[23] 使用定量实时聚合酶链反应方法检测血清中 B3GALT5 反义 RNA1(B3GALT5 antisense RNA1, B3GALT5-AS1) 的表达,发现胃癌患者血清中

B3GALT5-AS1 水平明显高于正常人,可作为区分胃癌患者和健康人的诊断标志物;进一步的研究证实,高血清 B3GALT5-AS1 水平与 TNM 分期和淋巴结转移有关。以上血清中 lncRNA 为胃癌诊断提供了一个新的视角,可能成为胃癌早期诊断的新标志。

3.1.2 外泌体中 lncRNA 与胃癌诊断 外泌体是一种小膜泡,含有复杂 RNA 和蛋白质,并且可能存在于所有生物体液中,它们被认为参与包括癌症在内的多种病理状况,检测外泌体中异常升高的 lncRNA 也可能作为一种简便易行的胃癌早期诊断方法^[24]。Lin et al^[25] 使用 RNA 测序进行外泌体 RNA 分析发现了两种早期胃癌细胞上调的特异性外泌体 1 和胃癌细胞上调的特异性外泌体 2 (lncRNA up-regulated in the exosomes of gastric cancer, lncUEGC), lncUEGC1 在区分早期胃癌患者与健康个体和癌前慢性萎缩性胃炎患者中具有比 CEA 更高的准确性。此外, Zhao et al^[26] 研究结果显示外泌体末端 HOXA 转录本 (HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP) 具有好的敏感性和特异性,它显示出比 CEA、CA19-9 和 CA72-4 更高的诊断能力。类似的, Cai et al^[27] qRT-PCR 结果显示,与健康对照组比较,胃癌患者血清外泌体中核糖体蛋白 S 27 a 假基因 2 (ribosomal protein S 27a pseudogene 2, PCSK 2-2:1) 的表达水平显著下调。此外,外泌体 lncRNA PCSK 2-2:1 的表达水平与肿瘤大小、肿瘤分期和静脉侵袭相关,对诊断胃癌具有高准确性。这些结果表明,外泌体中 lncRNA 可能有希望作为用于早期胃癌诊断的高灵敏性、稳定且非侵入性的生物标志物。

3.2 胃癌组织中特异表达的 lncRNA 可作为潜在的预后分子标志物

3.2.1 基底细胞黏附分子相关的长链非编码 RNA (basal cell adhesion molecule associated long noncoding RNA, BCAM) 胃癌转移患者的胃癌组织中 BCAM 水平较无转移者明显升高,BCAM 的上调也与生存时间的缩短显著相关,而敲除 BCAM 可减少胃癌细胞的侵袭和转移。BAN 基因敲除抑制 BCAM 在 mRNA 和蛋白水平上的表达。进一步的临床资料表明,BAN 上调与胃癌转移及预后不良有关。重要的是,在胃癌组织中,BAN 的表达也与 BCAM 的表达显著相关。这表明 BCAM 及其受体 lncRNA BAN 的表达增加促进了胃癌细胞的侵袭和转移,并与胃癌患者预后不良有关^[28]。

3.2.2 癌易感性 19 长链非编码 RNA (cancer susceptibility 19, CASC19) 在胃癌临床标本中,

CASC19 表达上调,与病理 TNM 分期和总体生存率低显著相关。多变量 Cox 分析证实 CASC19 过度表达是影响总生存率的独立预后因素。此外,定量实时 PCR 检测证实 4 种人胃癌细胞中的 CASC19 表达较人正常胃黏膜上皮细胞明显上调,这些结果提示 CASC19 可能是一种新的预后生物标志物^[29]。

4 lncRNA 在胃癌治疗中的作用

胃癌目前仍是采用以手术为主的综合治疗,化学治疗是目前肿瘤治疗中的重要组成,但获得性或原发性耐药是治疗失败的主要原因^[30]。探明胃癌化疗过程中发挥作用的分子机制必将有助于制定合理的个体化治疗方案,对于提高胃癌患者生存率大有帮助。一定的干预措施调节胃癌相关 lncRNA 表达,对治疗胃癌具有一定指导意义。

4.1 尿路上皮癌相关抗原 1 (urothelial cancer associated 1, UCA1) UCA1 是一种首次在人膀胱癌中发现的 lncRNA, Fang et al^[31] 研究发现胃癌组织中过表达的 UCA1 可降低多药耐药胃癌细胞中 miR-27b 的表达。UCA1 敲除和 miR-27b 过表达能增加胃癌耐药细胞株对阿霉素、顺铂和 5-氟尿嘧啶的敏感性,且促进耐药细胞凋亡;抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,并同时增加 Caspase-3 表达。Shang et al^[32] 研究结果也表明, UCA1 沉默诱导的化疗耐药变化可能是通过细胞凋亡途径来介导的,并可作为致癌基因调节胃癌细胞的恶性增殖和对阿霉素的耐药性。因此 UCA1 可能为胃癌提供新的潜在治疗靶点和策略。

4.2 人浆细胞瘤转化迁移基因 (plasmacytoma variant translocation, PVT1) Du et al^[33] 证实 PVT1 可通过激活抗凋亡因子 Bcl2 来抑制胃癌细胞的凋亡,且 PVT1 引起的细胞凋亡功能障碍增加了胃癌细胞对抗癌剂 5-氟尿嘧啶的耐药性。此外, PVT1 在顺铂耐药患者和顺铂耐药细胞的胃癌组织中高表达。用顺铂处理 PVT1 过表达的胃癌细胞表现出抗细胞凋亡特性,而 PVT1 被抑制后胃癌细胞存活率较低。qRT-PCR 和 Western blot 显示 PVT1 上调增加了 MDR1、MRP、mTOR 和 HIF-1 α 的表达。胃癌中 PVT1 的过度表达促进了多耐药的发展,提示其可作为胃癌治疗中逆转多耐药的有效靶点^[34]。此外, Zhao et al^[35] 通过激发 STAT3/VEGFA 信号轴阐明了 PVT1 介导的血管生成机制,这为开发新的胃癌治疗策略提供了靶点。

4.3 印迹母系表达转录本 (imprinted maternally

expressed transcript ,H19) 研究^[36]表明,治疗糖尿病的药物二甲双胍可以预防胃癌进展并改善预后。Li et al^[37]使用 lncRNA 微量测定法发现在用二甲双胍处理的胃癌细胞中 lncRNA H19 表达大幅下调。敲除胃癌细胞系中的 H19 后胃癌细胞的侵袭性降低,并且二甲双胍在敲除 H19 后的胃癌细胞中抗侵袭作用减弱,推测 H19 是二甲双胍抑制胃癌细胞侵袭过程中的关键组分。

5 展望

综上所述,lncRNA 与胃癌的发展密切相关,其机制涉及到具有原癌基因特性的 lncRNA 异常激活和具有抑癌作用的 lncRNA 基因的失活,进而通过调控相关 DNA、RNA 或者蛋白影响胃癌细胞增殖、凋亡、侵袭和转移。并且随着研究深入,越来越多的 lncRNA 在胃癌发展、诊断及治疗中的分子生物学机制将被发现,并且某些 lncRNA 可能成为胃癌早期发现和预测胃癌进展的相关标志物,为胃癌的诊断治疗提供帮助。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–32.
- [2] Yao R W, Wang Y, Chen L L. Cellular functions of long noncoding rnas[J]. *Nat Cell Biol* 2019, 21(5): 542–51.
- [3] Kopp F, Mendell J T. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 393–407.
- [4] Peng W X, Koirala P, Mo Y Y. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661–7.
- [5] Zhang X, Hamblin M H, Yin K J. The long noncoding RNA MALAT1: Its physiological and pathophysiological functions[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(12): 1705–14.
- [6] Li Y, Wang K, Wei Y, et al. LncRNA-MIAT regulates cell biological behaviors in gastric cancer through a mechanism involving the miR-29a-3p/HDAC4 axis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3465–72.
- [7] Li X, Zhao J, Zhang H, et al. Silencing of lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of gastric cancer cells through regulating microRNA-22-3p-mediated ErbB3[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 559–71.
- [8] Zhu K, Ren Q, Zhao Y. LncRNA MALAT1 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of gastric cancer by activating the PI3k/AKT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5335–42.
- [9] Sun Q, Li J, Li F, et al. LncRNA LOXL1-AS1 facilitates the tumorigenesis and stemness of gastric carcinoma via regulation of miR-708-5p/USF1 pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(6): 1–14.
- [10] Li M, Cai O, Tan S. LOXL1-AS1 drives the progression of gastric cancer via regulating miR-142-5p/PIK3CA axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11345–57.
- [11] Hu Y, Ma Z, He Y, et al. LncRNA-SNHG1 contributes to gastric cancer cell proliferation by regulating DNMT1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 491(4): 926–31.
- [12] Zhang Y, Yang R, Lian J, et al. LncRNA SOX2OT overexpression serves as a poor prognostic biomarker in gastric cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 5035–43.
- [13] Qu F, Cao P. Long noncoding RNA SOX2OT contributes to gastric cancer progression by sponging miR-194-5p from AKT2[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 369(2): 187–96.
- [14] Liu Y, Zhao J, Zhang W, et al. LncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(10159): 1–12.
- [15] Liu Y, Yin L, Chen C, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibits migration and invasion in gastric cancer via interacting with p53 protein[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(3): 331–8.
- [16] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): A tumor suppressor long non coding RNA[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118(109129): 1–11.
- [17] Wei G H, Wang X. LncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3850–6.
- [18] Dan J, Wang J, Wang Y, et al. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 931–8.
- [19] Ding L, Tian Y, Wang L, et al. Hypermethylated long noncoding RNA MEG3 promotes the progression of gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19): 8139–55.
- [20] Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(17): 2029–44.
- [21] Shan L, Liu C, Ma C. High expression of serum UCA1 may be a potential biomarker for clinical diagnosis of gastric cancer[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(9): 1719–25.
- [22] Jiang H, Guo S, Zhao Y, et al. Circulating long non-coding RNA PCGEM1 as a novel biomarker for gastric cancer diagnosis[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(10): 864–73.
- [23] Feng W, Zong W, Li Y, et al. Abnormally expressed long non-coding RNA B3GALT5-AS1 may serve as a biomarker for the diagnostic and prognostic of gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 557–65.
- [24] Kahroba H, Hejazi M S, Samadi N. Exosomes: from carcinogenesis and metastasis to diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(9): 1747–58.
- [25] Lin L Y, Yang L, Zeng Q, et al. Tumor-originated exosomal lncUEGCI as a circulating biomarker for early-stage gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 84.
- [26] Zhao R, Zhang Y, Zhang X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 68–72.
- [27] Cai C, Zhang H, Zhu Y, et al. Serum exosomal long noncoding RNA psk2-2:1 as a potential novel diagnostic biomarker for gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10035–41.
- [28] Jin J, Xie S, Sun Q, et al. Upregulation of BCAM and its sense

- lncRNA BAN are associated with gastric cancer metastasis and poor prognosis[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(4): 829–45.
- [29] Wang W J, Guo C A, Li R, et al. Long non-coding RNA CASC19 is associated with the progression and prognosis of advanced gastric cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5829–47.
- [30] Biagioni A, Skalamera I, Peri S, et al. Update on gastric cancer treatments and gene therapies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3): 537–48.
- [31] Fang Q, Chen X, Zhi X. Long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma associated 1 (UCA) increases multi-drug resistance of gastric cancer *via* downregulating miR27b[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3506–13.
- [32] Shang C, Guo Y, Zhang J, et al. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(5): 1061–7.
- [33] Du P, Hu C, Qin Y, et al. LncRNA PVT1 mediates antiapoptosis and 5-fluorouracil resistance *via* increasing Bcl2 expression in gastric cancer[J]. *J Oncol*, 2019, 2019(9325407): 1–10.
- [34] Zhang X W, Bu P, Liu L, et al. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(3): 227–32.
- [35] Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis *via* activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094–109.
- [36] Courtois S, Lehours P, Bessède E. The therapeutic potential of metformin in gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 653–62.
- [37] Li P, Tong L, Song Y, et al. Long noncoding RNA H19 participates in metformin-mediated inhibition of gastric cancer cell invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4515–27.

(上接第 667 页)

Antivirus activity of Zedoary Turmeric Oil Injection against SARS-CoV-2 *in vitro* and *in vivo*

Zhou Yuanyuan¹, Dai Zhijuan², Zhang Shujun², Li Yuechun², Dai Yuanrong³, Wang He⁴,
Wu Hailin⁵, Feng Mengqing⁶, Li Xiaokun⁷, Huang Xiaohui¹, Zhu Guanghui²

(¹*School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032*; ²*Dept of Pharmacy,*

³*Dept of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035;*

⁴*School of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203;*

⁵*Hefei Future Drug Development Co. LTD, Hefei 242811; ⁶Hefei Zhongkuiyuan Biomedical Technology Co. LTD, Hefei 242811; ⁷School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035)*

Abstract To study the antiviral effect of Zedoary Turmeric Oil Injection on novel coronavirus, SARS-CoV-2 viroid cell lines were prepared *in vitro* and treated with different concentrations of Zedoary Oil. The cell number and relative fluorescence value (RLU) were observed and measured, and the 50% effective inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated. Four patients with Coronavirus Disease 2019 were clinically included, including 2 in the control group and 2 in the experimental group. The control group received conventional treatment, and the experimental group received Zedoary Turmeric Oil Injection in addition to conventional treatment. The nucleic acid conversion rate, conversion time, pulmonary imaging changes, fever reduction time, clinical improvement time and adverse events of the patients were observed. *In vitro* experiment, the relative fluorescence value decreased with increasing concentration of Zedoary Turmeric Oil, which was significantly different from that of the control group ($P < 0.05$). The IC₅₀ was 0.26 μg/ml. *In vivo* study, the novel coronavirus nucleic acid in stool of case 1 in the test group turned negative in 3 days, the cough symptom of case 2 was significantly relieved, and there was obvious absorption in pulmonary imaging. The negative conversion time of novel coronavirus nucleic acid in the control group was 5 and 7 days respectively. No adverse events occurred in the experimental group. Zedoary Turmeric Oil had strong inhibitory effect on SARS-COV-2 virus *in vitro* which was dose-dependent. *In vivo* treatment of COVID-19, Zedoary Turmeric Oil Injection combined with conventional treatment can improve the cough caused by SARS-COV-2 infection, promote SARS -COV-2 to turn negative, promote absorption of lung lesions, and reduce lung injury, with no obvious adverse events.

Key words Zedoary Turmeric Oil Injection; SARS-CoV-2 virus; antiviral activity