·肿瘤专栏·

长链非编码RNA调控喉癌恶性生物学研究进展

高冬雪(综述),周轶群*,索良东(审校)
(内蒙古自治区赤峰市医院,首都医科大学宣武医院内蒙古医院耳鼻喉科,内蒙古 赤峰 024000)

[摘要] 长链非编码RNA在喉癌发生发展中发挥关键作用。本文综述了长链非编码RNA通过表观遗传、转录及转录后等多层次机制,调控喉癌细胞增殖、侵袭、转移及化疗耐药等恶性生物学行为的研究进展,并探讨其作为潜在诊断标志物和治疗靶点的临床应用前景,为喉癌的精准诊疗提供新思路。

[关键词] 喉肿瘤;RNA,长链非编码;生物标志物 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.04.005
[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)04-0403-06

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一,其发病率呈逐年上升趋势[1]。尽管手术、放疗及化疗等综合治疗手段不断进步,但患者远期生存率仍不理想,局部复发与远处转移是治疗失败的主要原因[2]。因此,深入探索喉癌发生发展的分子机制,寻找新的生物标志物与治疗靶点,具有重要的临床意义。近年来,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为一类长度超过200个核苷酸、缺乏蛋白质编码能力的转录本,在肿瘤研究领域受到广泛关注[3]。研究[4]表明,lncRNA并非"转录噪声",而是通过表观遗传调控、转录及转录后调控等多种方式,在细胞增殖、凋亡、侵袭转移及肿瘤微环境重塑等恶性生物学过程中发挥关键的调控作用。在喉癌中,一系列异常表达的lncRNA被相继发现,其通过复杂的分子网络,参与调控包括无翅型MMTV整合位点家族成员(wingless-related integration site, Wnt)/β-连环蛋白(β-catenin signaling pathway, β-catenin)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、核因子κB在内的多条致癌或抑癌信号通路,深刻影响喉癌的恶性表型。本文旨在系统综述lncRNA调控喉癌细胞增殖、侵袭转移、凋亡抵抗、化疗耐药及免疫逃逸等恶性生物学行为的最新研究进展,以期为深入理解喉癌的发病机制及开发新的诊疗策略提供理论依据。

1 lncRNA概述

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸、缺乏显著蛋白质编码能力的转录本。随着高通量测序技术的进步,人们发现人类基因组中超过80%的DNA能够被转录,但其中编码蛋白质的序列仅占约2%,绝大多数转录产物属于非编码RNA。lncRNA正是这其中数量庞大且功能复杂的一员,其与长度较短[如微小RNA(microRNA, miRNA)、小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA]的非编码RNA共同构成了复杂的基因表达调控网络[5]。

与信使RNA不同,lncRNA通常不具有开放阅读框,且序列保守性较低,但其表达常具有更高的组织特异性与时空特异性[6]。lncRNA通过多元化的分子机制在表观遗传、转录及转录后等多个层面精确调控基因表达。其主要作用模式包括作为信号分子,应答特定刺激、作为诱饵分子,隔离miRNAs或蛋白质、作为引导分子,将染色质修饰复合物招募至特定基因组位点,最后作为支架分子,组装功能性的核糖核蛋白复合体[7]。

在癌症领域,lncRNA已被证实是至关重要的调控因子,通过影响细胞增殖、凋亡、侵袭、转移以及肿瘤微环境重塑等过程,发挥原癌基因或抑癌基因的功能[8]。因此,深入研究lncRNA在喉癌等恶性肿瘤中的调控网络,对于揭示肿瘤发生发展的新机制、发现潜在的生物标志物及治疗靶

[收稿日期]2026-01-29
[基金项目]内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(SZR2025063)
[作者简介]高冬雪(1992-),女,内蒙古赤峰人,内蒙古自治区赤峰市医院主治医师,医学硕士,从事喉癌肿瘤生物标志物研究。
*通信作者。E-mail:zhouyiqunjin@163.com

点具有重要科学价值与临床意义[5]。

2 LncRNA调控喉癌恶性生物学表型

在喉癌的发病机制研究中，lncRNA作为一类重要的调控分子，通过多种机制参与肿瘤的发生、发展、转移及治疗抵抗，见表1。

表1 LncRNA调控喉癌恶性生物学作用

lncRNA	表达	功能类别	主要调控机制与信号通路	对喉癌恶性表型影响	参考文献
FLJ20021	高表达	促癌，RNA稳定性调控，化疗耐药相关	稳定CDK1 mRNA，抑制ZBP1介导的PANoptosis	增强顺铂耐药性、促进细胞增殖	[9]
MIR600HG	低表达	抑癌，ceRNA	作为ceRNA吸附miR-424-5p，上调BTG2	抑制增殖、迁移、侵袭，促进凋亡	[10]
HOXC13-AS	M2巨噬细胞外泌体递送	促癌，外泌体介导的ceRNA，免疫调节	作为ceRNA吸附miR-485-5p，上调IGF2BP2，稳定PD-L1	促进增殖、迁移、侵袭，增强免疫逃逸	[11]
LINC00528	高表达（吸烟患者）	可能抑癌，m6A相关，预后良好标志	调节细胞凋亡与增殖通路	可能与较长生存期相关	[12]
ZFAS1	高表达	促癌，RNA修饰与蛋白结合，正反馈环路	WDR4/m7G修饰增强稳定性，结合RBFOX2形成正反馈环路	促进增殖、侵袭、EMT	[13]
LINC00319	高表达	促癌，转录调控，癌症干细胞相关	结合E2F1，上调HMGB3，增强癌症干细胞特性	促进增殖、侵袭、自我更新	[14]
H19	高表达	促癌，表观遗传（可能与PRC2相关）	与EZH2表达负相关，可能通过miR-630间接调控	促进增殖、淋巴结转移	[15]
NEAT1	高表达	促癌，ceRNA，组蛋白修饰	作为ceRNA吸附miR-524-5p，上调HDAC1，抑制PTEN乙酰化	促进增殖、侵袭，抑制凋亡	[16]
KIF26B-AS1	高表达	促癌，RNA结合蛋白，稳定mRNA	结合FUS蛋白，稳定TLR4 mRNA，激活MYD88/IRAK1/TRAF6通路	促进增殖、迁移、体内成瘤	[17]
GAS5	低表达	抑癌，信号通路调控	上调PTEN，抑制PI3K/AKT/mTOR通路	抑制增殖、迁移、侵袭，诱导凋亡与细胞周期阻滞	[18]
BBOX1-AS1	高表达	促癌，RNA结合蛋白，稳定mRNA	结合SRSF1，维持EFNB2 mRNA稳定性	促进增殖、迁移、侵袭	[19]
RP11-297P16.3	高表达	促癌，EMT调控	调控EMT过程（上调N-cadherin/Vimentin，下调E-cadherin）	促进迁移、侵袭	[20]
SOX2-OT	高表达	促癌，ceRNA	作为ceRNA吸附miR-654，影响CDK2、Bcl-2、MMPs等表达	促进增殖、迁移、侵袭，抑制凋亡	[21]
LINC00152	高表达	促癌，ceRNA	作为ceRNA吸附miR-613	促进增殖、迁移、侵袭，抑制凋亡	[22]
DLX6-AS1	高表达	促癌，ceRNA，代谢调控	作为ceRNA吸附miR-26a，上调TRPC3，调控线粒体钙离子代谢	促进细胞增殖	[23]
HNF1A-AS1	低表达	抑癌，表观遗传沉默	启动子区高甲基化致表达沉默，调控EMT相关标志物	抑制增殖、迁移、侵袭，诱导G0/G1期阻滞	[24]
SNHG16	高表达	促癌，ceRNA	作为ceRNA吸附miR-877-5p，上调FOXP4	促进增殖、迁移、侵袭	[25]
IRAIN	低表达	抑癌，等位基因表达	表达下调与IGF1R信号通路相关	可能抑制肿瘤进展	[26]
LINC00886	低表达	抑癌，表观遗传沉默	调控VEGFA/PI3K/AKT通路与EMT过程	抑制增殖、迁移、侵袭，抑制体内成瘤	[27]
LINC00888	高表达	促癌，ceRNA，铁代谢	作为ceRNA吸附miR-378g，上调TFRC	促进增殖、侵袭、迁移	[28]
ZFAS1（另见[18]）	高表达	促癌，RNA结合蛋白，可变剪接	结合RBFOX2，调控MENA选择性剪接（生成MENAINVINV）	促进增殖、侵袭、EMT	[29]
SBF2-AS1	低表达	抑癌，ceRNA	作为ceRNA吸附miR-302b-3p，上调TGFBR2，抑制EMT	抑制迁移、侵袭	[30]

BBOX1-AS1：BBOX1反义RNA 1（BBOX1 antisense RNA 1）；BCL2：B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2；BTG2）：BTG抗增殖因子2（BTG anti-proliferation factor 2）；CD133：分化群133（cluster of differentiation 133）；CD144：分化群144（cluster of differentiation 144）；CDK1：细胞周期蛋白依赖性激酶1（cyclin dependent kinase 1）；CDK2：细胞周期蛋白依赖性激酶2（cyclin dependent kinase 2）；ceRNA：竞争性内源RNA（competing endogenous RNA）；DLX6-AS1：DLX6反义RNA 1（DLX6 antisense RNA 1）；E-cadherin：上皮钙黏蛋白（epithelial cadherin）；E2F1：E2F转录因子1（E2F transcription factor 1）；EFNB2：肝配蛋白B2（ephrin B2）；EMT：上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition）；

EZH2：zeste基因增强子同源物2（enhancer of zeste homolog 2）；FOXP4：叉头框P4（forkhead box P4）；FUS：FUS RNA结合蛋白（FUS RNA binding protein）；G0/G1：G0/G1期（G0/G1 phase）；GAS5：生长停滞特异性5（growth arrest specific 5）；H19：H19印记母系表达转录本（H19 imprinted maternally expressed transcript）；HDAC1：组蛋白去乙酰化酶1（histone deacetylase 1）；HMGB3：高迁移率族蛋白B3（high mobility group box 3）；HNF1A-AS1：HNF1A反义RNA 1（HNF1A antisense RNA 1）；HOXC13-AS：HOXC13反义RNA（HOXC13 antisense RNA）；IGF1R：胰岛素样生长因子1受体（insulin like growth factor 1 receptor）；IGF2BP2：胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2（insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2）；IRAIN：IGF1R反义印记非蛋白质编码RNA（IGF1R antisense imprinted non-protein coding RNA）；IRAK1：白细胞介素1受体相关激酶1（interleukin 1 receptor associated kinase 1）；KIF26B-AS1：KIF26B反义RNA 1（KIF26B antisense RNA 1）；m6A：N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine）；m7G：N7-甲基鸟苷（N7-methylguanosine）；MENA：哺乳动物Enabled蛋白（ENAH基因产物）（mammalian enabled（ENAH）；MIR600HG：MIR600宿主基因（MIR600 host gene）；MMP-7：基质金属蛋白酶7（matrix metalloproteinase 7）；MMP-9：基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase 9）；MMPs：基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases）；mRNA：信使RNA（messenger RNA）；mTOR：雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin kinase）；MYD88：MYD88先天免疫信号转导适配器（MYD88 innate immune signal transduction adaptor）；cadherin：神经钙黏蛋白（neural cadherin）；NEAT1：核副斑组装转录本1（nuclear paraspeckle assembly transcript 1）；PD-L1：程序性细胞死亡配体1（programmed cell death 1 ligand 1）；PI3K：磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase）；PRC2：多梳抑制复合物2（polycomb repressive complex 2）；PTEN：磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog）；RBFOX2：RNA结合fox-1同源物2（RNA binding fox-1 homolog 2）；RP11-297P16.3：RP11-297P16.3基因（RP11-297P16.3（clone-based symbol）；SBF2-AS1：SBF2反义RNA 1（SBF2 antisense RNA 1）；SNHG16：小核仁RNA宿主基因16（small nucleolar RNA host gene 16）；SOX2-OT：SOX2重叠转录本（SOX2 overlapping transcript）；SRSF1：丝氨酸/精氨酸丰富剪接因子1（serine and arginine rich splicing factor 1）；TFRC：转铁蛋白受体（transferrin receptor）；TGFBR2：转化生长因子β受体2（transforming growth factor beta receptor 2）；TLR4：Toll样受体4（Toll like receptor 4）；TRAF6：肿瘤坏死因子受体相关因子6（TNF receptor associated factor 6）；TRPC3：瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员3（transient receptor potential cation channel subfamily C member 3）；VEGFA：血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A）；Vimentin：波形蛋白（vimentin）；WDR4：WD重复结构域4（WD repeat domain 4）；ZBP1：Z-DNA结合蛋白1（Z-DNA binding protein 1）；ZFAS1：ZNFX1反义RNA 1（ZNFX1 antisense RNA 1）

2.1　通过ceRNA机制调控喉癌进展　多数研究集中于lncRNA通过ceRNA机制吸附miRNA，解除其对下游靶基因的抑制，从而影响喉癌细胞的增殖、侵袭、转移及凋亡等过程。这一机制是当前lncRNA功能研究中最为常见的模式之一。例如，lncRNA MIR600HG在喉癌组织中表达下调，通过吸附miR-424-5p，解除其对肿瘤抑制基因BTG2的抑制作用，从而抑制喉癌细胞的增殖、迁移与侵袭，并诱导凋亡[10]。类似地，NEAT1通过结合miR-524-5p，上调组蛋白去乙酰化酶HDAC1的表达，进而降低PTEN的乙酰化水平，激活AKT信号通路，促进肿瘤生长[16]。SOX2-OT则通过吸附miR-654，影响细胞周期蛋白（CDK2、cyclin E1）、凋亡相关蛋白（Bcl-2、Bax）及MMP的表达，从而调控喉癌细胞的增殖、凋亡与侵袭[21]。此外，LINC00152通过海绵吸附miR-613，促进喉鳞状细胞癌（laryngeal squamous cell carcinoma，LSCC）的增殖与迁移[22]；LncRNA DLX6-AS1通过miR-26a/TRPC3轴调控线粒体钙离子稳态与活性氧产生，推动细胞增殖[23]；LncRNA SNHG16通过miR-877-5p/FOXP4轴促进LSCC进展[25]；LINC00888则通过miR-378g/TFRC轴增强肿瘤细胞的增殖与侵袭能力[28]。这些研究共同表明，ceRNA机制是lncRNA调控喉癌基因表达网络的重要方式，通过干扰miRNA-mRNA相互作用，间接影响下游信号通路与细胞表型。

值得指出的是，部分研究虽初步揭示了ceRNA机制，但尚未深入阐明下游靶基因的具体功能或相关信号通路。例如，LINC00152/miR-613轴的下游靶基因仍未明确[22]，SOX2-OT/miR-654轴中miR-654的具体靶基因网络也未完全解析[21]，这些均提示ceRNA调控网络的复杂性，未来需结合多组学数据与实验验证进一步拓展。

2.2　通过与蛋白质相互作用调控信号通路与RNA稳定性　除了ceRNA机制，部分lncRNA通过直接与蛋白质结合，影响其稳定性、修饰状态或功能，进而调控下游信号通路或RNA代谢，在喉癌进展中发挥关键作用。例如，lncRNA KIF26B-AS1通过结合RNA结合蛋白FUS，增强TLR4 mRNA的稳定性，激活TLR4/MYD88/IRAK1/TRAF6信号轴，从而促进喉癌的恶性进展[17]。类似地，lncRNA BBOX1-AS1通过招募SRSF1蛋白，维持EFNB2 mRNA的稳定性，进而促进喉癌细胞的增殖与侵袭[19]。ZFAS1在多项研究中被揭示具有多重调控功能：一方面，它通过结合并稳定RBFOX2蛋白，调控MENA基因的选择性剪接，促进EMT与肿瘤进展[29]；另一方面，它还与WDR4/m7G修饰形成正反馈环路，通过增强自身稳定性进一步放大其致癌作用[13]。以上研究表明，lncRNA可通过充当“支架”或“适配器”分子，调控RNA结合蛋白的活性或稳定性，进而影响下游基因表达与细胞功能。此外，LINC00319通过

直接结合转录因子E2F1，将其招募至HMGB3启动子区域，上调HMGB3表达，从而增强喉癌细胞的干细胞样特性与成瘤能力[14]。这一机制揭示了lncRNA在转录水平直接调控基因表达的能力，拓展了其作用模式的范围。不过，这些研究中多数仍缺乏对蛋白质相互作用结构域或具体结合位点的精细解析，且临床样本验证不足，未来需结合结构生物学与临床队列进一步深化机制研究。

2.3　通过表观遗传机制调控喉癌发生发展　表观遗传调控是lncRNA影响基因表达的重要方式之一，包括DNA甲基化、组蛋白修饰等。在喉癌中，多个lncRNA的表达受表观遗传沉默调控，其自身也可作为表观遗传调控因子影响下游基因表达。例如，HNF1A-AS1的表达受其启动子区CpG岛高甲基化抑制，去甲基化处理后其表达可恢复；该lncRNA过表达能抑制EMT进程，发挥抑癌作用[24]。类似地，LINC00886也因启动子高甲基化而表达沉默，其恢复表达可通过抑制VEGFA/PI3K/AKT通路与EMT进程，抑制肿瘤生长[27]。这些研究表明，DNA甲基化是调控抑癌lncRNA表达的重要机制，且去甲基化药物可能具有治疗潜力。

另一方面，lncRNA也可作为表观遗传复合物的招募因子。例如，H19在EBV阳性喉癌中高表达，并与组蛋白甲基转移酶EZH2的表达呈负相关，提示其可能通过调控EZH2介导的组蛋白修饰影响肿瘤进展[15]。不过，该研究尚未直接验证H19是否通过招募EZH2或其他染色质修饰复合物调控基因沉默，机制仍待阐明。

此外，RNA修饰如m^6A、m7G修饰等也可影响lncRNA的稳定性与功能。例如，WDR4通过m7G修饰增强ZFAS1的稳定性，形成促癌正反馈环路[13]；而m^6A相关lncRNA签名（如LINC00528、SNHG12等）在喉癌预后预测中显示出潜在价值[12]。这些研究提示，lncRNA与表观遗传修饰之间存在双向调控关系，共同构成复杂的基因表达调控网络。

2.4　通过外泌体递送与肿瘤微环境重塑影响喉癌进展　近年研究[11]表明，lncRNA可通过外泌体在细胞间传递，影响肿瘤微环境中的免疫细胞功能与细胞间通讯，从而调控喉癌的免疫逃逸与恶性进展。典型例子是HOXC13-AS，该lncRNA由M2型巨噬细胞来源的外泌体递送至喉癌细胞，通过ceRNA机制吸附miR-485-5p，上调IGF2BP2与PD-L1表达，抑制T细胞活性，促进免疫逃逸。这一研究揭示了肿瘤微环境中免疫细胞与癌细胞通过外泌体lncRNA进行“对话”的新机制，为免疫治疗提供了新靶点。此外，m^6A相关lncRNA也被发现可调控免疫细胞浸润与免疫检查点表达[12]，提示lncRNA在重塑肿瘤免疫微环境中具有广泛作用。不过，该类研究目前仍较少，且多依赖体外或小鼠模型，缺乏临床样本中外泌体lncRNA与免疫参数的系统关联分析，未来需结合液体活检与多色免疫组化等技术进一步验证其临床意义。

2.5　通过调控细胞死亡方式与治疗抵抗影响喉癌预后　LncRNA在调控喉癌细胞死亡方式（如凋亡、坏死性凋亡、焦亡等）及化疗抵抗中也发挥重要作用，这与患者预后及治疗响应密切相关。例如，FLJ20021通过增强CDK1 mRNA稳定性，抑制ZBP1依赖的泛凋亡（PANoptosis），从而促进喉癌顺铂耐药[9]。泛凋亡一种整合焦亡、凋亡与坏死性凋亡特征的细胞死亡方式，强调多种死亡途径的协同调控[31]。该研究首次将PANoptosis概念引入喉癌耐药研究，为克服化疗抵抗提供了新视角[9]。类似地，GAS5通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路，增强细胞凋亡与周期阻滞，发挥抑癌作用[18]；NEAT1通过HDAC1/PTEN/AKT轴抑制凋亡[16]；SOX2-OT通过调控凋亡相关蛋白诱导细胞死亡[21]。这些研究表明，lncRNA可通过调控多种细胞死亡通路影响喉癌细胞的存活与治疗响应。值得注意的是，铁死亡作为一种铁依赖的调节性细胞死亡方式，在肿瘤耐药中日益受到关注。虽然本文未详细展开喉癌中铁死亡相关lncRNA的研究，但已有提示其在肝癌耐药中的作用，未来在喉癌中也可能存在类似机制，值得进一步探索。

2.6　通过调控EMT与干细胞特性促进喉癌转移　EMT是肿瘤细胞获得迁移与侵袭能力的关键过程，多个lncRNA通过调控EMT相关标志物或转录因子影响喉癌转移。例如，RP11-297P16.3敲低后可上调E-cadherin、下调N-cadherin与Vimentin，抑制LSCC细胞迁移与侵袭[20]；HNF1A-AS1通过抑制Snail1、Slug等转录因子抑制EMT[24]；SBF2-AS1通过miR-302b-3p/TGFBR2轴抑制EMT与转移[30]。这些研究突出了lncRNA在调控喉癌细胞运动性与转移潜能中的作用。另一方面，LINC00319通过E2F1/HMGB3轴增强$CD133^+$ $CD144^+$肿瘤干细胞的自我更新与成瘤能力[14]，提示lncRNA在维持肿瘤干细胞特性中亦扮演重要角色。肿瘤干细胞是肿瘤复发与转移的根源，针对

该类lncRNA的干预可能有助于消除肿瘤干细胞、改善患者预后。

3 问题与展望

lncRNA在喉癌发生发展中的调控作用日益清晰，本文系统综述了多种lncRNA通过表观遗传、转录及转录后等多层次机制，参与调控喉癌细胞增殖、侵袭、转移、化疗耐药及免疫逃逸等恶性生物学行为的研究进展。这些研究不仅揭示了lncRNA在喉癌中的关键功能，也为寻找新型生物标志物和治疗靶点提供了重要线索。然而，目前该领域仍存在若干亟待解决的核心问题：首先，多数研究仍局限于细胞与动物模型，缺乏大规模、多中心的临床样本验证，lncRNA的临床转化路径尚不明确；其次，lncRNA作用机制复杂，往往涉及多靶点、多通路交叉调控，其网络整体性及特异性仍有待阐明；此外，lncRNA在肿瘤微环境、代谢重编程、治疗抵抗动态演变中的作用机制研究仍较为初步，尤其是其在免疫调节、铁死亡等新兴领域中的角色尚未充分挖掘。

值得指出的是，铁死亡作为一种铁依赖的脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡方式，近年来在肿瘤治疗抵抗中备受关注。已有研究表明，lncRNA可通过调控铁死亡关键分子或上游信号通路影响肿瘤细胞对化疗、放疗及免疫治疗的敏感性。尽管目前喉癌中铁死亡相关lncRNA的研究尚属空白，但结合其他肿瘤（如肝癌、非小细胞肺癌）的进展，可以推测lncRNA介导的铁死亡调控网络在喉癌中也具有重要潜力。未来研究应系统鉴定喉癌中差异表达的铁死亡相关lncRNA，深入解析其通过ceRNA、蛋白质互作或表观遗传修饰等方式调控铁死亡敏感性的分子机制，并探索其在喉癌耐药、转移及复发中的功能。同时，结合类器官、人源化小鼠模型及临床样本，评估靶向铁死亡相关lncRNA联合传统治疗（如顺铂、放疗）的协同抗肿瘤效应，有望为克服喉癌治疗抵抗提供新策略。此外，铁死亡与免疫微环境的交叉对话也值得关注，例如lncRNA可能通过外泌体传递至免疫细胞，调控肿瘤相关巨噬细胞极化或T细胞功能，进而影响铁死亡依赖的免疫原性细胞死亡。这些方向的突破将为喉癌的精准诊疗开辟新的思路。

未来研究应进一步整合多组学数据与临床信息，构建lncRNA-靶点—表型之间的动态调控图谱，并结合类器官、人源化小鼠模型等前沿技术，增强研究的生理相关性与转化价值。同时，需要深入解析lncRNA与RNA修饰、可变剪接、蛋白质互作等层面的交叉对话，尤其关注其在肿瘤异质性、耐药演变及免疫微环境重塑中的功能。在转化医学方面，探索lncRNA作为液体活检标志物或联合治疗靶点的可行性，并发展基于核酸药物或小分子干预的新型治疗策略，将有助于推动喉癌精准诊疗的实质性进展。通过跨学科协作与技术创新，lncRNA研究有望为喉癌的机制理解与临床管理开辟新的路径。

[参考文献]

[1] Hut AR, Boia ER, Para D, et al. Laryngeal cancer in the modern era: Evolving trends in diagnosis, treatment, and survival outcomes[J]. J Clin Med, 2025, 14(10): 3367.

[2] Crosetti E, Fantini M, Bertotto I, et al. Current status of partial laryngeal surgery for advanced laryngeal cancer: When and why?[J]. Curr Oncol Rep, 2024, 26(6): 614-624.

[3] Wei H, Lin X, Fang R, et al. Research progress on the development and progression of long non-coding RNA in upper gastrointestinal adenocarcinoma [J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 980.

[4] Chang M, Papazyan T, Pons-Tostivint E, et al. Unlocking the power of non-coding RNAs: Toward real-time cancer monitoring in precision oncology [J]. Mol Cancer, 2026, 25(1): 34.

[5] Saini C, Vats P, Maharshi S, et al. Involvement of lncRNA in cancer diagnosis and prognosis and clinical implications [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2025, 30(3): 439-450.

[6] Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: Definitions, functions, challenges and recommendations[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(6): 430-447.

[7] 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.

[8] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function [J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 206.

[9] Yin X, Zhang H, Wang J, et al. lncRNA FLJ20021 regulates CDK1-mediated PANoptosis in a ZBP1-dependent manner to increase the sensitivity of laryngeal cancer-resistant cells to cisplatin[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 265.

[10] Zhu X, Zhong M, Wang Q, et al. LncRNA MIR600HG inhibits laryngeal cancer development by mediating the miR-424-5p/BTG2 axis[J]. Cancer Sci, 2025, 116(2): 544-558.

[11] He S, He Y, Zhu S, et al. M2 macrophage exosomal HOXC13-AS in laryngeal cancer immunity via targeting miR-485-5p/IGF2BP2/PD-L1 [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112742.

[12] Chen Y, Chen C, Gao G, et al. Identification and validation of

N6-methyladenosine（m6A）-related lncRNAs signature for predicting the prognosis of laryngeal carcinoma, especially for smoking patients[J]. Front Genet, 2023, 14: 1292164.

[13] Lu B, Li X, Miao W, et al. Upregulation of WDR4 mediated by RBFOX2 promotes laryngeal cancer progression through the WDR4/m7G/lncRNA ZFAS1/RBFOX2 axis [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(6): 7529-7543.

[14] Yuan L, Tian X, Zhang Y, et al. LINC00319 promotes cancer stem cell-like properties in laryngeal squamous cell carcinoma via E2F1-mediated upregulation of HMGB3 [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(8): 1218-1228.

[15] Hotoboc IE, Fudulu A, Grigore R, et al. The association between lncRNA H19 and EZH2 expression in patients with EBV-positive laryngeal carcinoma[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2021, 41(6): 537-543.

[16] Zhang J, Wang P, Cui Y. Long noncoding RNA NEAT1 inhibits the acetylation of PTEN through the miR-524-5p / HDAC1 axis to promote the proliferation and invasion of laryngeal cancer cells [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(22): 24850-24865.

[17] Li L, Han J, Zhang S, et al. KIF26B-AS1 regulates TLR4 and activates the TLR4 signaling pathway to promote malignant progression of laryngeal cancer [J]. J Microbiol Biotechnol, 2022, 32(10): 1344-1354.

[18] Liu W, Zhan J, Zhong R, et al. Upregulation of long noncoding RNA_GAS5 suppresses cell proliferation and metastasis in laryngeal cancer via regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 1533033821990074.

[19] Zhu X, Li X, Zhang M, et al. LncRNA BBOX1-AS1 contributes to laryngeal carcinoma progression by recruiting SRSF1 to maintain EFNB2 mRNA stability [J]. Biochem Genet, 2025, 63(4): 3380-3398.

[20] Wu H, Wang W, Zhu J. Knockdown of long non-coding RNA RP11-297P16.3 inhibits the migration and invasion of laryngeal squamous carcinoma cells [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(10): 2057-2065.

[21] Li G, Pan C, Sun J, et al. lncRNA SOX2-OT regulates laryngeal cancer cell proliferation, migration and invasion and induces apoptosis by suppressing miR-654[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(5): 3316-3324.

[22] Zheng X, Dong S, Sun L, et al. LncRNA LINC00152 promotes laryngeal cancer progression by sponging MiR-613 [J]. Open Med (Wars), 2020, 15: 240-248.

[23] Liu Y, Liu X, Zhang X, et al. lncRNA DLX6-AS1 promotes proliferation of laryngeal cancer cells by targeting the miR-26a/TRPC3 pathway[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2685-2695.

[24] Shi Y, Zhang Q, Xie M, et al. Aberrant methylation-mediated decrease of lncRNA HNF1A-AS1 contributes to malignant progression of laryngeal squamous cell carcinoma via EMT [J]. Oncol Rep, 2020, 44(6): 2503-2516.

[25] Wang X, Liu L, Zhao W, et al. LncRNA SNHG16 promotes the progression of laryngeal squamous cell carcinoma by mediating miR-877-5p/FOXP4 axis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 4569-4579.

[26] Wang JY, Liu DQ, Meng DY, et al. Aberrant allelic-switch of antisense lncRNA IRAIN may be an early diagnostic marker in laryngeal cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 65.

[27] Lan L, Cao H, Chi W, et al. Aberrant DNA hypermethylation-silenced LINC00886 gene accelerates malignant progression of laryngeal carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(4): 152877.

[28] Cui P, Dai X, Liu R, et al. LncRNA LINC00888 upregulation predicts a worse survival of laryngeal cancer patients and accelerates the growth and mobility of laryngeal cancer cells through regulation of miR-378g/TFRC [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(10): e22878.

[29] Lu B, Li X, Miao W, et al. LncRNA ZFAS1 promotes laryngeal cancer progression through RBFOX2-mediated MENA alternative splicing[J]. Environ Toxicol, 2023, 38(3): 522-533.

[30] Li Y, Tang B, Lyu K, et al. Low expression of lncRNA SBF2-AS1 regulates the miR-302b-3p/TGFBR2 axis, promoting metastasis in laryngeal cancer[J]. Mol Carcinog, 2022, 61(1): 45-58.

[31] Malireddi R, Kesavardhana S, Kanneganti TD. ZBP1 and TAK1: Master regulators of NLRP3 inflammasome/pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PAN-optosis) [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 406.

（本文编辑：赵丽洁）