

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.003

文章编号: 1005-8982 (2020) 19-0015-08

临床研究·论著

长链非编码 RNA 在宫颈癌中的表达及预后价值*

张丽¹, 罗晶², 张义晗³, 李少平², 秦海霞²

(1. 新乡医学院公共卫生学院, 河南 新乡 453003; 2. 新乡医学院第一附属医院 妇科, 河南 卫辉 453100; 3. 新乡医学院三全学院, 河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 研究长链非编码 RNA (lncRNA) 在宫颈癌中的表达水平, 鉴定在宫颈癌组织中异常表达的 lncRNA, 初步分析其功能, 并评估其预后价值。**方法** 宫颈癌组织和癌旁组织的转录组数据下载自癌症基因组图谱 (TCGA), 结合 Genecode 数据库中 lncRNA 注释信息, 获取 lncRNA 的表达数据。通过 limma 软件包鉴定在宫颈癌组织和癌旁组织中差异表达的 lncRNA; 同时对存在差异表达的 lncRNA 进行生存分析和功能预测。**结果** 在宫颈癌组织和癌旁组织中差异表达的 lncRNA 有 554 个, 其中在宫颈癌组织中表达下调 245 个, 上调 309 个 (校正后 $P < 0.05$, 倍数变化绝对值 > 2)。生存分析鉴定出 11 个与宫颈癌患者总体生存率相关的差异表达 lncRNA ($P < 0.01$)。京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 代谢途径富集分析显示这些 lncRNA 参与到环磷酸鸟苷酸-环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶 (cGMP-PKG) 信号通路、钙信号通路和细胞间隙连接等肿瘤发生、发展相关代谢途径。**结论** 通过对宫颈癌 lncRNA 数据的分析, 鉴定 11 个具有预后意义的 lncRNA, 这些 lncRNA 有可能为宫颈癌治疗提供新的靶点和预后监测标志物。

关键词: 宫颈肿瘤; 长链非编码 RNA; 预后; 转录组

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Expression of lncRNA in cervical cancer and its prognostic values*

Li Zhang¹, Jing Luo², Yi-han Zhang³, Shao-ping Li², Hai-xia Qin²

(1. School of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China;
2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China; 3. Sanquan Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China)

Abstract: **Objective** To detect the expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) in cervical cancer, and to analyze their function and prognostic values. **Methods** RNA-Seq data of cervical cancer and normal adjacent tissues were downloaded from the website of The Cancer Genome Atlas (TCGA). Combined with the annotation file downloaded from the Genecode database, the expression of mRNA and lncRNA was obtained. Then differential expression analysis was conducted with limma package in R software. The prognostic value of lncRNA was assessed by survival analysis. The mRNAs co-expressed with the differentially expressed lncRNAs were identified and subjected to Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. **Results** 554 lncRNAs were identified as differentially expressed lncRNAs between cervical cancer and normal adjacent tissues. Among these lncRNAs, 245 lncRNAs were down-regulated and 309 lncRNAs up-regulated in cervical cancer (adjusted $P < 0.05$ and absolute fold change > 2). Survival analysis revealed 11 lncRNAs that were prognostic of patient overall

收稿日期: 2020-03-03

* 基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (No: 19A320030)

[通信作者] 秦海霞, E-mail: 1982584896@qq.com; Tel: 0373-4402424

survival ($P < 0.05$). KEGG enrichment analysis showed that these prognostic related lncRNAs were involved in the processes that related to the development and progression of tumors, such as cGMP-PKG signaling pathway, Calcium signaling pathway, ABC transporters and Gap junction. **Conclusions** We identified 11 prognostic related lncRNAs. The discoveries made in this study may serve as therapeutic targets or biomarkers to facilitate targeted therapy and prognostication of cervical cancer.

Keywords: uterine cervical neoplasms; RNA, long noncoding; prognosis; RNA-Seq

宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,居女性恶性肿瘤第 2 位^[1-2]。深入了解宫颈癌发生发展的分子生物学机制,鉴定有效诊断及治疗的分子标志物对宫颈癌防治具有重要意义。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,无蛋白质编码功能^[3]。研究证实,lncRNA 不仅在生物体的多种生理、病理过程中发挥重要作用,其异常表达也与肿瘤的发生、发展密切相关^[4-6]。宫颈癌相关功能 lncRNA 相继被报道,例如 lncRNA H19、MEG3、HOTAIR、P12 和 CCHE1 等^[7-9]。深入研究 lncRNA 生物学功能有助于寻找治疗宫颈癌的新靶点,为临床上宫颈癌的靶向治疗和新药开发提供新思路。本研究对癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 中宫颈癌组织和癌旁组织的转录组数据进行生物信息学分析,鉴定在宫颈癌组织和癌旁组织中差异表达的 lncRNA。对差异表达的 lncRNA 进行生存分析以鉴定其中具有宫颈癌临床预后价值的 lncRNA,并采用生物信息学方法初步预测其生物功能。

1 资料与方法

1.1 数据来源

宫颈癌转录组数据及相关临床信息下载自 TCGA (<https://cancergenome.nih.gov/>),共有 306 例宫颈癌组织样本和 3 例宫颈癌旁组织样本。临床信息包含患者的基本信息、治疗情况和预后信息。人类基因组 lncRNA 注释信息下载自 GENCODE 数据库 (<https://www.gencodegenes.org/>)。

1.2 鉴定差异表达 lncRNA

利用 lncRNA 注释文件和 TCGA 转录组数据,共获得 15 422 个 lncRNA 的表达水平信息。为避免低表达基因产生的背景信号干扰,只保留在 90% 的样本中每百万千基读取数 (reads per kilobase per million, RPKM) >0 的基因。采用 limma 软件进行基因差异表达分析,鉴定标准为:校正后 $P < 0.05$;差异表达倍数变化绝对值 >2 。

1.3 统计学方法

所有数据采用 R3.4.3 软件进行分析。对 lncRNA 与编码基因进行 Pearson 相关性分析,相关系数 $r > 0.5$ 为具有表达相关性。与 lncRNA 共表达的基因,采用 KOBAS 3.0 (http://kobas.cbi.pku.edu.cn/anno_iden.php) 进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 代谢途径富集分析,采用 Benjamini-Hochberg 方法对结果进行多重比较检验校正,校正后 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。采用 Cox 比例风险模型做生存分析,即差异表达 lncRNA 与宫颈癌患者总体生存率的相关性, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 差异表达 lncRNA 的鉴定结果

从 15 422 个 lncRNA 的表达数据中剔除低表达的 lncRNA 以避免背景信号的干扰,保留 4 012 个 lncRNA。limma 软件比较 lncRNA 在宫颈癌组织和宫颈癌旁组织中的表达水平,鉴定出 554 个在宫颈癌组织和宫颈癌旁组织中差异表达的 lncRNA,其中 309 个 lncRNA 在宫颈癌组织表达上调,245 个下调 (校正后 $P < 0.05$,差异表达倍数变化绝对值 >2)。差异倍数居前 20 的 lncRNA 见表 1。

2.2 差异表达 lncRNA 的预后分析

利用 lncRNA 的表达数据和宫颈癌患者的临床预后信息,对上述 554 个差异表达的 lncRNA 进行生存分析,得到 11 个与患者的总体生存率存在相关性的 lncRNA ($P < 0.01$),见表 2。采用 t 检验分析上述 11 个 lncRNA 的表达水平与宫颈癌临床病理特征的关系,结果显示 (见表 3、4): LINC00885 的表达水平与病理类型和脉管浸润相关 ($P < 0.01$); LRRC8C-DT 的表达水平与临床分期相关 ($P < 0.01$); AC145343.1 的表达与病理类型相关 ($P < 0.01$); ILF3-AS1 的表达水平与分化程度相关 ($P < 0.01$); AL353622.1 的表达水平

与远处转移和病理类型相关 ($P < 0.01$) ; LINC02012 的表达水平与远处转移和分化程度相关 ($P < 0.01$) ; AC024337.2 的表达水平与病理类型相关 ($P < 0.01$) 。

2.3 预后相关的差异表达 lncRNA 靶基因预测及初步功能预测

为进一步预测与预后相关的 lncRNA 的功能, 依据基因表达水平信息对 lncRNA 与编码基因进行

Pearson 相关性分析。结果显示 212 个编码基因与上述 11 个 lncRNA 存在共表达关系。上述 212 个编码基因用 KOBAS 3.0 进行 KEGG 代谢途径富集分析, 结果显示, 预后相关 11 个 lncRNA 涉及的代谢途径包括环磷酸鸟苷酸 - 环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶信号通路 (cGMP-PKG 信号通路)、血管平滑肌收缩、钙信号通路、ABC 转运蛋白和细胞间隙连接。见表 5。

表 1 差异倍数居前 20 的差异表达 lncRNA

序号	Ensemble 名称	基因名称	lncRNA 类型	logFC	校正后 P 值
1	ENSG00000261116	AL049555.1	sense_overlapping	7.920	0.000
2	ENSG00000230937	MIR205HG	processed_transcript	7.348	0.000
3	ENSG00000237125	HAND2-AS1	antisense_RNA	-7.270	0.000
4	ENSG00000204949	FAM83A-AS1	antisense_RNA	7.118	0.000
5	ENSG00000229847	EMX2OS	antisense_RNA	-6.454	0.000
6	ENSG00000276850	AC245041.2	lincRNA	6.231	0.000
7	ENSG00000183242	WT1-AS	antisense_RNA	-6.188	0.000
8	ENSG00000254510	AP001107.5	processed_transcript	-6.165	0.000
9	ENSG00000249669	CARMN	lincRNA	-6.087	0.000
10	ENSG00000241158	ADAMTS9-AS1	antisense_RNA	-6.063	0.000
11	ENSG00000231453	LINC01305	lincRNA	6.050	0.005
12	ENSG00000226738	U62317.1	antisense_RNA	6.001	0.005
13	ENSG00000272666	U62317.2	lincRNA	5.980	0.000
14	ENSG00000227640	SOX21-AS1	lincRNA	5.904	0.004
15	ENSG00000251381	LINC00958	lincRNA	5.884	0.000
16	ENSG00000180139	ACTA2-AS1	antisense_RNA	-5.822	0.000
17	ENSG00000232732	AC097717.1	processed_transcript	-5.742	0.000
18	ENSG00000179066	AC020907.1	lincRNA	5.741	0.000
19	ENSG00000280143	AP000892.3	TEC	-5.707	0.000
20	ENSG00000255571	MIR9-3HG	lincRNA	5.702	0.000

表 2 与宫颈癌患者总体生存率相关的 lncRNA

Ensemble 名称	基因名称	lncRNA 类型	HR	95% CI		P 值
				下限	上限	
ENSG00000249042	AC008771.1	antisense_RNA	2.328	1.385	3.914	0.0014
ENSG00000224652	LINC00885	lincRNA	2.178	1.300	3.650	0.0031
ENSG00000231999	LRRC8C-DT	antisense_RNA	2.119	1.273	3.526	0.0038
ENSG00000273771	AC024337.2	lincRNA	2.117	1.267	3.539	0.0042
ENSG00000265055	AC145343.1	lincRNA	2.032	1.224	3.374	0.0061

续表 2

Ensemble 名称	基因名称	lncRNA 类型	$\hat{H}R$	95% CI		P 值
				下限	上限	
ENSG00000272989	LINC02012	lincRNA	1.983	1.194	3.294	0.0082
ENSG00000280417	AC096887.2	TEC	1.963	1.179	3.268	0.0095
ENSG00000261485	PAN3-AS1	antisense_RNA	1.983	1.181	3.332	0.0097
ENSG00000260442	ATP2A1-AS1	antisense_RNA	1.968	1.177	3.292	0.0099
ENSG00000270605	AL353622.1	antisense_RNA	1.972	1.178	3.301	0.0098
ENSG00000267100	ILF3-AS1	lincRNA	2.003	1.181	3.396	0.0099

表 3 宫颈癌临床病理特征与宫颈癌患者总体生存率相关的 5 个 lncRNA 表达的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	LINC00885	LRRC8C-DT	AC008771.1	ATP2A1-AS1	PAN3-AS1
年龄						
<50 岁	182	2.25 ± 3.22	0.22 ± 0.16	6.60 ± 3.44	3.99 ± 3.54	0.69 ± 0.43
≥ 50 岁	123	3.09 ± 3.06	0.23 ± 0.15	6.87 ± 3.91	3.84 ± 3.00	0.76 ± 0.63
<i>t</i> 值		2.309	0.501	0.624	0.403	1.069
<i>P</i> 值		0.011	0.309	0.261	0.348	0.126
远处转移						
M ₀	115	2.67 ± 2.97	0.24 ± 0.16	7.12 ± 3.72	3.85 ± 3.09	0.68 ± 0.39
M ₁	11	2.16 ± 3.08	0.16 ± 0.13	6.27 ± 4.86	4.49 ± 3.56	0.71 ± 0.26
<i>t</i> 值		0.550	1.683	0.570	0.581	0.284
<i>P</i> 值		0.291	0.051	0.239	0.257	0.418
淋巴结转移						
N ₀	105	2.66 ± 3.53	0.23 ± 0.14	7.41 ± 3.79	3.67 ± 2.65	0.73 ± 0.62
N ₁	53	3.78 ± 3.93	0.23 ± 0.14	6.54 ± 3.96	4.28 ± 4.54	0.65 ± 0.44
<i>t</i> 值		1.802	0.304	1.337	1.053	0.789
<i>P</i> 值		0.037	0.381	0.092	0.147	0.216
病理类型						
鳞癌	252	2.77 ± 3.14	0.22 ± 0.15	6.44 ± 3.38	3.93 ± 3.44	0.65 ± 0.37
腺癌	27	1.14 ± 2.20	0.24 ± 0.15	7.92 ± 4.84	4.36 ± 2.80	0.83 ± 0.43
<i>t</i> 值		2.633	0.564	2.065	0.629	2.255
<i>P</i> 值		4.464E-03	0.287	0.020	0.265	0.012
临床分期						
I、II 期	230	2.66 ± 3.28	0.23 ± 0.16	6.71 ± 3.51	3.90 ± 3.11	0.72 ± 0.54
III、IV 期	69	2.20 ± 2.65	0.18 ± 0.11	6.67 ± 4.09	3.90 ± 4.08	0.68 ± 0.44
<i>t</i> 值		1.041	2.362	0.067	0.004	0.631
<i>P</i> 值		0.149	0.009	0.473	0.498	0.264

续表 3

临床病理特征	<i>n</i>	LINC00885	LRRC8C-DT	AC008771.1	ATP2A1-AS1	PAN3-AS1
病理分化程度						
G ₁ 、G ₂	154	2.51 ± 3.06	0.20 ± 0.14	7.00 ± 3.63	3.60 ± 2.63	0.71 ± 0.56
G ₃ 、G ₄	119	2.62 ± 2.84	0.24 ± 0.16	6.48 ± 3.83	4.51 ± 4.07	0.75 ± 0.52
<i>t</i> 值		0.297	1.986	1.144	2.237	0.730
<i>P</i> 值		0.383	0.024	0.127	0.013	0.233
HPV 感染类型						
HPV 16+HPV18	12	1.83 ± 3.12	0.27 ± 0.19	6.82 ± 2.88	3.49 ± 2.29	0.78 ± 0.46
其他类型	7	2.03 ± 2.03	0.17 ± 0.08	4.81 ± 1.86	3.17 ± 2.21	0.49 ± 0.21
<i>t</i> 值		0.147	1.380	1.645	0.299	1.540
<i>P</i> 值		0.442	0.093	0.059	0.384	0.071
脉管浸润						
无浸润	71	2.13 ± 2.42	0.26 ± 0.17	7.20 ± 4.03	3.99 ± 2.97	0.76 ± 0.70
浸润	80	3.65 ± 4.01	0.22 ± 0.14	6.43 ± 3.54	3.83 ± 3.36	0.65 ± 0.41
<i>t</i> 值		2.774	1.527	1.247	0.311	1.163
<i>P</i> 值		0.003	0.064	0.107	0.378	0.123
吸烟状态						
<3 年	210	2.38 ± 2.99	0.23 ± 0.16	6.79 ± 3.51	3.73 ± 3.02	0.74 ± 0.58
≥ 3 年	52	3.49 ± 3.79	0.23 ± 0.15	6.21 ± 3.23	3.59 ± 2.61	0.66 ± 0.36
<i>t</i> 值		2.264	0.074	1.086	0.294	0.972
<i>P</i> 值		0.012	0.470	0.139	0.385	0.166

表 4 宫颈癌临床病理特征与宫颈癌患者总体生存率相关的 6 个 lncRNA 表达的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	AC145343.1	ILF3-AS1	AL353622.1	LINC02012	AC024337.2	AC096887.2
年龄							
<50 岁	182	1.63 ± 1.75	10.33 ± 5.68	1.08 ± 0.99	0.72 ± 0.83	0.08 ± 0.14	0.66 ± 0.47
≥ 50 岁	123	1.33 ± 0.95	10.43 ± 5.90	1.05 ± 0.77	0.73 ± 0.85	0.08 ± 0.21	0.72 ± 0.50
<i>t</i> 值		1.958	0.152	0.341	0.121	0.249	1.001
<i>P</i> 值		0.040	0.439	0.373	0.452	0.394	0.154
远处转移							
M ₀	115	1.48 ± 1.11	10.97 ± 6.08	1.06 ± 0.77	0.66 ± 0.61	0.08 ± 0.17	0.74 ± 0.57
M ₁	11	2.64 ± 4.48	10.08 ± 5.08	2.27 ± 2.37	1.23 ± 1.02	0.07 ± 0.11	0.53 ± 0.32
<i>t</i> 值		2.222	0.545	3.843	2.809	0.120	1.894
<i>P</i> 值		0.014	0.320	9.647E-05	0.003	0.467	0.117
淋巴结转移							
N ₀	105	1.72 ± 1.62	11.04 ± 5.80	1.11 ± 0.97	0.65 ± 0.57	0.08 ± 0.13	0.76 ± 0.57
N ₁	53	1.50 ± 1.10	11.38 ± 6.83	0.85 ± 0.54	0.78 ± 1.04	0.10 ± 0.26	0.68 ± 0.45
<i>t</i> 值		0.905	0.329	1.789	0.979	0.660	0.914
<i>P</i> 值		0.183	0.371	0.038	0.164	0.255	0.181

续表 4

临床病理特征	<i>n</i>	AC145343.1	ILF3-AS1	AL353622.1	LINC02012	AC024337.2	AC096887.2
病理类型							
鳞癌	252	1.31 ± 1.01	10.10 ± 5.79	0.90 ± 0.58	0.74 ± 0.88	0.06 ± 0.13	0.68 ± 0.49
腺癌	27	3.02 ± 3.47	11.13 ± 4.80	1.53 ± 1.20	0.57 ± 0.67	0.19 ± 0.29	0.67 ± 0.38
<i>t</i> 值		5.873	0.886	4.697	0.959	4.401	0.117
<i>P</i> 值		6.114E-09	0.188	2.083E-06	0.169	7.699E-06	0.462
临床分期							
I、II 期	230	1.50 ± 1.31	10.78 ± 5.79	1.06 ± 0.83	0.71 ± 0.76	0.08 ± 0.15	0.72 ± 0.50
III、IV 期	69	1.53 ± 2.02	9.05 ± 5.68	1.14 ± 1.15	0.77 ± 1.09	0.08 ± 0.24	0.58 ± 0.40
<i>t</i> 值		0.102	2.175	0.600	0.560	0.069	2.479
<i>P</i> 值		0.460	0.015	0.274	0.288	0.473	0.014
病理分化程度							
G ₁ 、G ₂	154	1.53 ± 1.63	9.94 ± 5.18	1.09 ± 0.92	0.89 ± 1.04	0.08 ± 0.16	0.69 ± 0.48
G ₃ 、G ₄	119	1.54 ± 1.41	11.65 ± 6.31	1.08 ± 0.96	0.53 ± 0.47	0.08 ± 0.20	0.70 ± 0.52
<i>t</i> 值		0.040	2.455	0.036	3.554	0.166	0.186
<i>P</i> 值		0.484	0.007	0.486	2.236E-04	0.434	0.426
HPV 感染类型							
HPV 16+HPV18	12	1.52 ± 0.71	9.10 ± 1.94	0.93 ± 0.51	0.50 ± 0.50	0.05 ± 0.06	0.64 ± 0.35
其他类型	7	1.29 ± 0.97	9.11 ± 4.01	0.53 ± 0.29	0.52 ± 0.44	0.05 ± 0.05	0.56 ± 0.52
<i>t</i> 值		0.585	0.007	1.867	0.086	0.172	0.395
<i>P</i> 值		0.283	0.497	0.040	0.466	0.433	0.349
脉管浸润							
无浸润	71	1.98 ± 2.48	11.09 ± 5.74	1.15 ± 1.11	0.60 ± 0.55	0.08 ± 0.14	0.77 ± 0.53
浸润	80	1.48 ± 1.01	11.6 ± 5.73	0.96 ± 1.05	0.69 ± 0.70	0.10 ± 0.22	0.68 ± 0.50
<i>t</i> 值		1.641	0.544	1.082	0.820	0.521	1.071
<i>P</i> 值		0.051	0.294	0.140	0.207	0.302	0.143
吸烟状态							
<3 年	210	1.52 ± 1.37	10.17 ± 5.45	1.14 ± 1.00	0.77 ± 0.92	0.09 ± 0.19	0.65 ± 0.47
≥ 3 年	52	1.36 ± 0.88	10.67 ± 5.83	0.88 ± 0.54	0.64 ± 0.65	0.06 ± 0.11	0.79 ± 0.55
<i>t</i> 值		0.787	0.579	1.807	1.000	1.000	1.884
<i>P</i> 值		0.216	0.281	0.036	0.159	0.159	0.030

表 5 11 个 lncRNA 靶基因的 KEGG 代谢途径富集分析

代谢通路名称	KEGG 编号	基因数	背景基因数	校正后 <i>P</i> 值
cGMP-PKG 信号通路	hsa04022	12	173	0.000
血管平滑肌收缩	hsa04270	9	123	0.000
钙信号通路	hsa04020	8	179	0.002
ABC 转运蛋白	hsa02010	4	44	0.007
细胞间隙连接	hsa04540	5	88	0.010

3 讨论

本研究利用 TCGA 中宫颈癌组织及宫颈癌旁组织的转录组数据,结合人类基因组中 lncRNA 的注释信息,剔除低表达量的 lncRNA,共获得 4 012 个 lncRNA 的表达信息。差异表达分析显示 554 个 lncRNA 在宫颈癌组织和宫颈癌旁组织中差异表达,也即在宫颈癌组织中异常表达(其中 309 个 lncRNA 在宫颈癌组织中表达上调,245 个下调),已报道的宫颈癌相关功能 lncRNA MEG3^[10]、MIR100HG^[11] 和 ANRIL^[12] 均在上述 554 个差异 lncRNA 中。表明 lncRNA 的异常表达在宫颈癌的发生、发展过程中发挥重要作用。

生存分析结果显示,11 个差异表达的 lncRNA 与患者的总体生存率有关,初步表明上述 11 个 lncRNA 具有临床预后价值。其中,3 个 lncRNA LRRC8C-DT、ILF3-AS1 和 ATP2A1-AS1 已被报道证实参与肿瘤的发生、发展过程^[13-16]。lncRNA LRRC8C-DT 可能通过参与癌症相关生物过程在子宫内膜癌进展中发挥关键作用^[13];ILF3-AS1 在黑素瘤中表达上调,可通过负调控 miR-200b 促进黑素瘤细胞增殖、迁移和侵袭,与黑素瘤患者的预后不良相关^[14],同时 ILF3-AS1 在乳腺癌和非小细胞肺癌中也出现表达上调^[14],并可用于评估结肠癌患者的复发风险^[15];ATP2A1-AS1 可能在人胚胎干细胞生长和分化中起关键作用^[16]。

临床病理特征相关性分析显示 LRRC8C-DT、ILF3-AS1 和 ATP2A1-AS1 的表达水平均与宫颈癌的分化相关;LRRC8C-DT 和 ILF3-AS1 的表达水平与宫颈癌的分期相关。lncRNA 靶基因的 KEGG 代谢途径富集分析结果显示,预后相关 11 个 lncRNA 涉及的通路包括 cGMP-PKG 信号通路、血管平滑肌收缩、钙信号通路、ABC 转运蛋白和细胞间隙连接。其中 cGMP-PKG 信号通路被报道参与多种肿瘤细胞的生长,如乳腺癌、结肠癌等^[17-18];钙信号通路在癌细胞循环过程中发挥作用^[19];细胞间隙连接相关蛋白的表达量变化是宫颈癌发生的重要特征^[20]。因此,这些预后相关的差异表达 lncRNA 可能参与宫颈癌的发生、发展过程。

总之,本研究利用生物信息学方法鉴定 11 个与宫颈癌患者总体生存率相关的差异表达 lncRNA,进一步的临床病理特征分析和 lncRNA 功能预测提示这些 lncRNA 可能参与宫颈癌的发生、发展。深入分析这些 lncRNA,有助于进一步阐明宫颈癌的发病机制,

为宫颈癌的诊断和治疗提供分子标志物 and 新的治疗靶点,从而指导宫颈癌的靶向治疗和预后监测。

参考文献:

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:298.
- [2] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long noncoding RNAs: insights into functions[J]. Nature Reviews Genetics, 2009, 10(3): 155-159.
- [4] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Molecular Cell, 2011, 43(6): 904-914.
- [5] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. Cell, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [6] ZHOU D, TENG F, VERHAAK R G W, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2013, 20(7): 908-913.
- [7] GIBB E A, BECKER-SANTOS D D, ENFIELD K S S, et al. Aberrant expression of long noncoding RNAs in cervical intraepithelial neoplasia[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2012, 22(9): 1557-1563.
- [8] 周青,张瑞金,刘帅妹,等.宫颈癌发生相关 lncRNA 的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(19): 42-45.
- [9] 刘珊珊,张国胜,潘静.长链非编码 RNA-尿路上皮癌相关分子 1 在宫颈癌中的表达及临床意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(30): 51-55.
- [10] QIN R, CHEN Z, DING Y, et al. Long noncoding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis[J]. Neoplasia, 2013, 60(5): 486-492.
- [11] EMMRICH S, STRELTISOV A, SCHMIDT F, et al. LincRNAs MONC and MIR100HG act as oncogenes in acute megakaryoblastic leukemia[J]. Molecular Cancer, 2014, 13(1): 171.
- [12] ZHANG D L, SUN G X, ZHANG H X, et al. Long non-coding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of cervical cancer and promotes carcinogenesis via PI3K/Akt pathways[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2016(85): 511-516.
- [13] SUN Y N, ZOU X Y, HE J, et al. Identification of long non-coding RNAs biomarkers associated with progression of endometrial carcinoma and patient outcomes[J]. Oncotarget, 2017, 8(32): 52604-52613.
- [14] CHEN X J, LIU S, ZHAO X C, et al. Long noncoding RNA ILF3-AS1 promotes cell proliferation, migration, and invasion via negatively regulating miR-200b/a/429 in melanoma[J]. Bioscience Reports, 2017, 37(6): BSR20171031.
- [15] ZHOU M, HU L, ZHANG Z C, et al. Recurrence-associated long non-coding RNA signature for determining the risk of recurrence

- in patients with colon cancer[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2018, 12: 518-529.
- [16] BRANDENBERGER R, WEI H, ZHANG S, et al. Transcriptome characterization elucidates signaling networks that control human ES cell growth and differentiation[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(6): 707-716.
- [17] RAPHAELA S, HEMA R, JACQUELINE S Y, et al. cGMP-dependent protein kinase I β regulates breast cancer cell migration and invasion via a novel interaction with the actin/myosin-associated protein caldesmon[J]. *Journal of Cell Science*, 2013, 126(7): 1626-1636.
- [18] LI N, XI Y, TINSLEY H N, et al. Sulindac selectively inhibits colon tumor cell growth by activating the cGMP/PKG pathway to suppress Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2013, 12(9): 1848-1859.
- [19] TAYLOR J T, ZENG X B, POTTLE J E, et al. Calcium signaling and T-type calcium channels in cancer cell cycling[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(32): 4984-4991.
- [20] AASEN T, GRAHAM S V, EDWARD M, et al. Reduced expression of multiple gap junction proteins is a feature of cervical dysplasia[J]. *Mol Cancer*, 2005, 4(1): 31.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 张丽, 罗晶, 张义晗, 等. 长链非编码 RNA 在宫颈癌中的表及预后价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(19): 15-22.