论著·临床研究

# 血清长链非编码 RNA H19、ATB 和 UCA1 在宫颈癌的差异表达及相关性分析

宋小青，王革玲
（湖北江汉油田总医院妇产科，湖北潜江 433124）

**摘　要：目的**　探讨长链非编码 RNA（lncRNA）H19、ATB 与 UCA1 在宫颈癌的临床价值。**方法**　选取 2016 年 8 月至 2018 年 4 月在该院经病理学/细胞学确诊的宫颈癌患者 130 例，同期收取 130 例宫颈炎患者和 130 例该院体检健康女性。采用 $t$ 检验分析血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 及 LncRNA-UCA1 的组间的差异；运用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）分析血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 在鉴别诊断宫颈癌的价值；二元 Logistic 回归分析计算风险比（*OR*）及其 95% 置信区间（*CI*）。**结果**　与宫颈炎患者和体检健康者相比，宫颈癌患者血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平显著增高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 表达水平与宫颈癌患者发生淋巴结转移（LncRNA-H19：$r=0.521$，$P=0.006$；LncRNA-ATB：$r=0.505$，$P=0.011$；LncRNA-UCA1：$r=0.486$，$P=0.023$）及患者 TNM 分级（LncRNA-H19：$r=0.513$，$P=0.016$；LncRNA-ATB：$r=0.591$，$P=0.003$；LncRNA-UCA1：$r=0.509$，$P=0.007$）呈线性关联。ROC 曲线分析显示，血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照的灵敏度/特异度分别为：78.5%/86.9%、78.7%/90.7% 和 70.2%/59.3%；而联合三者后在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照的灵敏度显著提高，达到 92.3%。多因素分析显示，在校正年龄、体质量指数、吸烟、饮酒等因素后，血清高 LncRNA-H19、高 LncRNA-ATB 和高 LncRNA-UCA1 水平仍是宫颈癌发病的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论**　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 在宫颈癌中的诊断价值以及在评估宫颈癌患者发生肿瘤远处转移中均具有重要的临床意义。

**关键词：**宫颈癌；　长链非编码 RNA；　临床价值
**DOI：**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.017　　**中图法分类号：**R737.33
**文章编号：**1673-4130(2019)12-1480-06　　**文献标识码：**A

## Differential expression and correlation analysis of serum long noncoding RNA H19, ATB and UCA1 in cervical cancer

*SONG Xiaoqing, WANG Geling*
(*Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Jianghan Oilfield, Qianjiang, Hubei* 433124, *China*)

**Abstract: Objective**　To investigate the clinical value of long noncoding RNA (lncRNA) H19, ATB and UCA1 in cervical cancer. **Methods**　From August 2016 to April 2018, 130 patients with cervical cancer confirmed by pathology or cytology were selected. 130 patients with cervicitis and 130 healthy women were enrolled in the same period. The differences of serum LncRNA-H19, LncRNA-ATB and LncRNA-UCA1 were analyzed by t test, and the clinical value of LncRNA-H19, LncRNA-ATB and LncRNA-UCA1 in the differential diagnosis of cervical cancer was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC) technique. The odds ratio (*OR*) and its 95% confidence interval (*CI*) were calculated by binary logistic regression analysis. **Results**　The serum levels of LncRNA-H19, LncRNA-ATB and LncRNA-UCA1 in patients with cervical cancer were significantly higher than those in patients with cervicitis and healthy controls, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum levels of LncRNA-H19, LncRNA-ATB and LncRNA-UCA1 in cervical cancer patients have linear correlation with lymph node metastasis (LncRNA-H19: $r=0.521$, $P=0.006$; LncRNA-ATB: $r=0.505$, $P=0.011$; LncRNA-UCA1: $r=0.486$, $P=0.023$) and TNM grad (LncRNA-H19: $r=0.513$, $P=0.016$; LncRNA-ATB: $r=0.591$, $P=0.003$; LncRNA-UCA1: $r=0.509$, $P=0.007$). ROC curve analysis showed that the sensitivity/specificity of serum LncRNA-H19, LncRNA-ATB and

**作者简介：**宋小青，女，主治医师，主要从事妇产科方向的研究。

**本文引用格式：**宋小青，王革玲. 血清长链非编码 RNA H19、ATB 和 UCA1 在宫颈癌的差异表达及相关性分析[J]. 国际检验医学杂志，2019，40(12)：1480-1485.

LncRNA-UCA1 were 78.5%/86.9%, 78.7%/90.7% and 70.2%/59.3% respectively in differentiating cervical cancer from cervicitis and healthy controls, while the sensitivity of the combination of the three was significantly improved to 92.3% in differentiating cervical cancer from cervicitis and healthy controls. Multivariate logistic regression analysis showed that high LncRNA-H19, high LncRNA-ATB and high LncRNA-UCA1 levels were still independent risk factors for cervical cancer after adjusting for age, body mass index, smoking and drinking ($P<0.05$). **Conclusion** Serum LncRNA-H19, LncRNA-ATB and LncRNA-UCA1 have important clinical significance in the diagnosis of cervical cancer and in the evaluation of distant metastasis of cervical cancer.

**Key words**: cervical cancer; long noncoding RNAs; clinical value

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤，多发于 30～50 岁女性，近年来有年轻化趋势[1]。早期宫颈癌患者常无明显症状和体征，宫颈可光滑或难与宫颈柱状上皮异位区别，此类患者多因宫颈外观正常易漏诊或误诊。随着病变发展，可出现阴道流血、阴道排液，甚至出现尿频、尿急、便秘、下肢肿痛等晚期临床症状，此时患者多已处于中晚期，预后往往较差。目前宫颈癌的诊断主要依赖宫颈刮片细胞学检查、宫颈和宫颈管活组织检查等病理学检查，但上述操作均为有创性检查，给患者造成了一定的痛苦，这也会导致人们不愿意定期进行筛查[2]。故而，寻找有效、稳定的生物学标志物无疑可为宫颈癌的治疗赢得时间，对提高患者生存率，改善其生存质量具有重要意义。

长链非编码 RNA（LncRNA）与肿瘤的发生、发展及转移密切相关[3]。LncRNA 是一类长约 200 nt 的非编码 RNA，通过表观遗传调控参与各种生理病理过程，已被证实在前列腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌等泌尿生殖系统肿瘤中具有较大诊断价值[4-7]。本研究收集了 130 例经病理确诊的宫颈癌患者，同期收取 130 例宫颈炎患者和 130 例体检健康女性，检测并比较 3 组研究对象血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平，分析三者与宫颈癌临床病理特征之间的关系及对宫颈癌鉴别诊断的价值，旨在为宫颈癌的早期筛查提供新的思路。

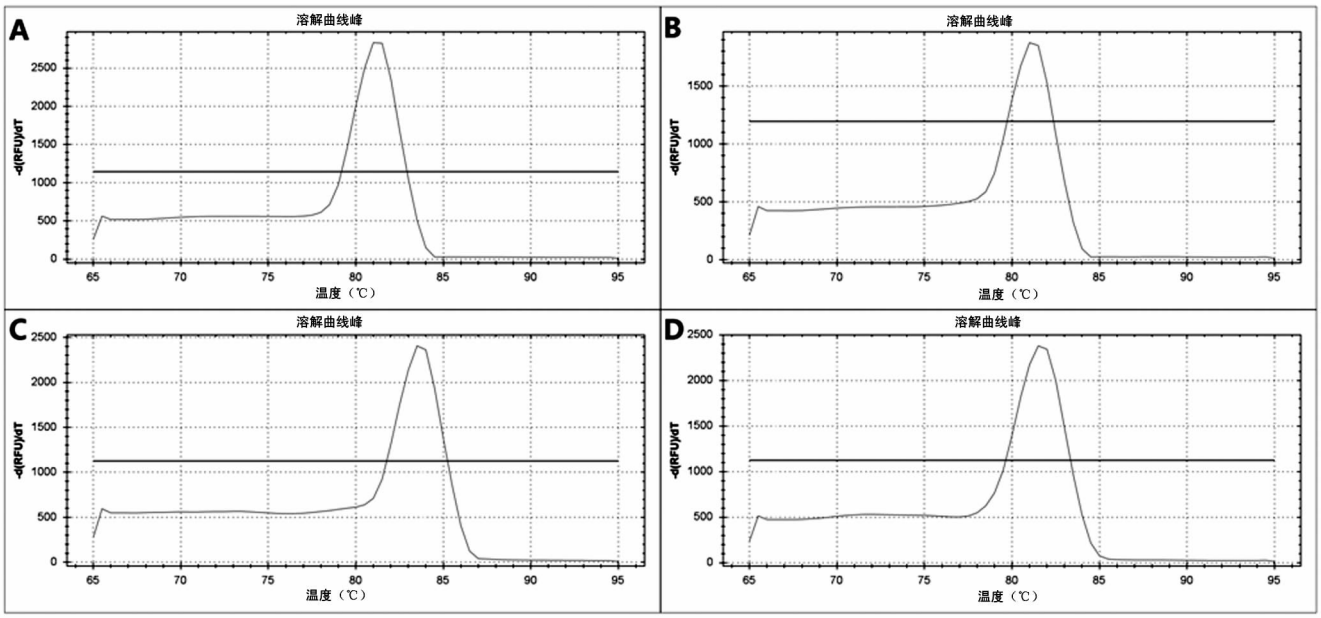
## 1　资料与方法

**1.1**　一般资料　选取 2016 年 8 月至 2018 年 4 月在本院经病理学/细胞学确诊的宫颈癌患者 130 例。年龄 25～54 岁，平均（38.0±4.6）岁。其中鳞癌 89 例，腺癌 25 例，腺鳞癌 16 例；TNM 分期Ⅰ～Ⅱ期 87 例，Ⅲ～Ⅳ期 43 例；发生淋巴结转移 40 例，未发生淋巴结转移 90 例。宫颈癌的诊断、病理分型及分期依据美国国立综合癌症网络（NCCN）临床实践指南 2015 年第 2 版[8]。同期收取 130 例宫颈炎患者，年龄 23～46 岁，平均（35.9±4.1）岁。宫颈炎的诊断依据 2015 年美国疾病预防与控制中心（CDC）指南[9]。此外，收取 130 例本院体检健康女性，年龄 24～48 岁，平均（36.9±4.4）岁。纳入标准：（1）宫颈癌患者未接受放化疗治疗；（2）意识清楚，语言表达能力正常，能与调查人员进行正常的沟通；（3）与研究者进行研究目的沟通后，研究对象自愿参与本研究。排除标准：（1）既往有其他肿瘤疾病史者；（2）排除脑卒中、老年痴呆等神经系统疾病导致的无法采集相关信息和精神分裂症的患者；（3）患者或患者家属不愿意参与研究者。本研究的开展经医院伦理委员会批准，所有纳入对象均签署了项目知情同意书。

**1.2**　临床资料与样本的采集　由研究人员记录患者的年龄、身体质量指数（BMI）、吸烟史、饮酒史等基本信息，BMI 计算方法为体质量/身高$^2$（kg/m$^2$）。使用促凝采血管收集经禁食 10 h 以上宫颈癌及宫颈炎患者接受治疗前和健康对照者入院体检时的静脉血 5 mL。收集的标本在 1 h 内于 4 ℃离心机（中国湘仪集团 H-1850R 型）以 3 500 r/min 离心 10 min，收集上层血清，并放入－80 ℃冰箱保存备检测。

**1.3**　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 相对表达量检测　血清总 RNA 的提取按照血液 RNA 提取试剂盒（中国 Bioteke 公司）说明书步骤进行。取上述提取的 RNA，使用去除基因组逆转录试剂盒（中国 Takara 公司）逆转录为 cDNA，进行实时荧光定量聚合酶链反应（RT-PCR）（美国 Bio-Rad 公司 C1000 型）。RT-PCR 按照 SYBR GREEN（中国康为世纪公司）说明书进行，反应体系为：Mix 10 μL，上下游引物各 0.8 μL，cDNA 2 μL，DEPC 水 6.4 μL。荧光定量 PCR 循环条件：95 ℃变性 5 min；95 ℃ 30 s，63 ℃ 30 s，72 ℃ 30 s，45 个循环，每组设置 3 个复孔。内参基因采用 GAPDH。应用 PrimerPremier 5.0进行 PCR 引物设计，引物序列为：LncRNA-H19 上游：5′-AAT CCT TTA TGT GAC CAG AA-3′，下游：5′-CTC CTT TGT TGA ATC CAT-3′；LncRNA-ATB 上游引物：5′-AGT GTG TCC TGT TCT CCC AGT-3′下游引物：5′-TGG GGG AAT CTT TCG CAT T-3′；LncRNA-UCA1 上游引物：5′-AGT GTG TCC TGT TCT CCC AGT-3′下游引物：5′-TGG GGG AAT CTT TCG CAT T-3′；GAPDH 上游：5′-AGA AGG CTG GGG CTC ATT TG-3′，下游：5′-GCA GGA GGC ATT GCT GAT GAT-3′。引物合成由北京赛百盛基因技术有限公司提供。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 LncRNA 的相对表达量，△Ct 值＝样本 Ct 值－GAPDH Ct 值。RT-PCR 结果显示，血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 和 GAPDH 基因熔解曲线峰型单一，说明引物没有形成引物二聚体，也没有非特

异性扩增，如图 1。同时计算血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 检测的批内、批间变异系数，以评估实验的重复性和精确度。




注：图 A 示 LncRNA-H19；图 B 示 LncRNA-ATB；图 C 示 LncRNA-UCA1；图 D 示 GAPDH

**图 1　LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 和 GAPDH 基因熔解曲线峰型**

**1.4　统计学处理**　应用 SPSS19.0 软件进行分析。正态分布数据资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间和多组间比较分别采用两独立样本 $t$ 检验和方差分析。率的比较采用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用 Spearman 检验。受试者工作特征曲线（ROC 曲线）分析计算血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平鉴别宫颈癌的曲线下面积（AUC）及其 95% 置信区间（*CI*）。二元 Logistic 回归分析计算血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 预测宫颈癌发生的比值比（*OR*）和 95%*CI*。本次实验的检验水准为 $\alpha=0.05$。

## 2　结　　果

**2.1　基本资料及血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平比较**　宫颈癌患者、宫颈炎患者和体检健康者之间在年龄、BMI、吸烟、饮酒差异无统计学意义（$P>0.05$）。与宫颈炎患者和体检健康者相比，宫颈癌患者血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平显著增高，差异有统计学意义（$P<0.05$），而宫颈炎患者和体检健康者间血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

**2.2　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 与宫颈癌临床特征的关系**　如表 2 所示，血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 表达水平与宫颈癌患者的年龄、BMI、吸烟、饮酒和组织学类型等因素差异均无统计学意义（$P>0.05$），而与宫颈癌患者发生淋巴结转移（LncRNA-H19：$r=0.521$，$P=0.006$；LncRNA-ATB：$r=0.505$，$P=0.011$；LncRNA-UCA1：$r=0.486$，$P=0.023$）及患者 TNM 分级（LncRNA-H19：$r=0.513$，$P=0.016$；LncRNA-ATB：$r=0.591$，$P=0.003$；LncRNA-UCA1：$r=0.509$，$P=0.007$）呈线性关联。

**表 1　基本资料及血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平比较**

| 组别 | 宫颈癌（$n=130$） | 宫颈炎（$n=130$） | 健康体检（$n=130$） | $F/\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 年龄（岁，$\bar{x}\pm s$） | 38.0±4.6 | 35.9±4.1 | 36.9±4.4 | 1.996 | 0.509 |
| BMI（kg/m$^2$，$\bar{x}\pm s$） | 24.7±2.2 | 24.0±2.0 | 24.3±2.1 | 1.264 | 0.825 |
| 吸烟史[$n$（%）] | 20(15.4) | 19(14.6) | 17(13.1) | 1.890 | 0.384 |
| 饮酒史[$n$（%）] | 79(60.8) | 84(64.6) | 80(61.5) | 1.759 | 0.198 |
| LncRNA-H19（-log，$\bar{x}\pm s$） | 10.4±2.1 | 4.5±0.9[a] | 4.0±0.5[a] | 5.976 | <0.001 |
| LncRNA-ATB（-log，$\bar{x}\pm s$） | 43.5±4.9 | 13.3±1.4[a] | 11.8±1.2[a] | 8.084 | <0.001 |
| LncRNA-UCA1（-log，$\bar{x}\pm s$） | 12.8±1.6 | 7.8±0.8[a] | 8.1±0.7[a] | 4.152 | <0.001 |

注：与宫颈癌患者比较，[a]$P<0.05$

**表 2　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 与宫颈癌临床特征的关系**

| 指标 | $n$ | LncRNA-H19(-log, $\bar{x}\pm s$) | | | LncRNA-ATB(-log, $\bar{x}\pm s$) | | | LncRNA-UCA1(-log, $\bar{x}\pm s$) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 表达水平 | $t/F$ | $P$ | 表达水平 | $t/F$ | $P$ | 表达水平 | $t/F$ | $P$ |
| 年龄(岁) | | | 1.663 | 0.252 | | 1.582 | 0.336 | | −1.425 | 0.337 |
| ＜35 | 61 | 10.7±2.2 | | | 43.9±4.1 | | | 12.7±1.2 | | |
| ≥35 | 69 | 10.1±2.0 | | | 43.0±4.0 | | | 12.8±1.1 | | |
| BMI(kg/m$^2$) | | | 2.156 | 0.078 | | 1.743 | 0.768 | | −2.125 | 0.478 |
| ＜24.0 | 58 | 10.5±1.7 | | | 43.7±3.9 | | | 12.3±1.1 | | |
| ≥24.0 | 72 | 10.0±2.1 | | | 43.2±4.0 | | | 13.0±1.1 | | |
| 吸烟史 | | | −2.236 | 0.118 | | −1.378 | 0.135 | | −0.245 | 0.237 |
| 有 | 20 | 9.1±1.7 | | | 43.0±3.7 | | | 12.0±1.2 | | |
| 无 | 110 | 11.2±2.1 | | | 43.9±4.3 | | | 13.1±1.1 | | |
| 饮酒史 | | | 1.113 | 0.853 | | −1.368 | 0.347 | | 1.375 | 0.227 |
| 有 | 79 | 10.5±1.8 | | | 43.1±3.9 | | | 12.9±1.1 | | |
| 无 | 51 | 10.2±2.1 | | | 43.8±4.1 | | | 12.6±1.1 | | |
| 淋巴结转移 | | | 3.273 | 0.005 | | 4.237 | 0.003 | | 3.564 | 0.022 |
| 有 | 40 | 10.6±2.8 | | | 45.6±4.2 | | | 13.4±1.2 | | |
| 无 | 90 | 9.2±2.3 | | | 42.5±3.9 | | | 12.0±1.1 | | |
| TNM 分级 | | | −4.327 | 0.002 | | −3.268 | 0.007 | | −3.146 | 0.034 |
| Ⅰ～Ⅱ | 87 | 9.7±2.0 | | | 41.9±3.8 | | | 12.0±1.1 | | |
| Ⅲ～Ⅳ | 43 | 11.2±2.6 | | | 44.6±4.2 | | | 13.3±1.2 | | |
| 组织学类型 | | | 1.653 | 0.373 | | 1.843 | 0.763 | | 1.645 | 0.447 |
| 鳞癌 | 89 | 10.4±1.8 | | | 43.7±3.9 | | | 12.3±1.2 | | |
| 腺癌 | 25 | 10.5±2.1 | | | 43.2±4.0 | | | 13.0±1.1 | | |
| 腺鳞癌 | 16 | 10.2±2.1 | | | 43.5±3.7 | | | 13.2±1.0 | | |

**表 3　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 对宫颈癌的风险评估**

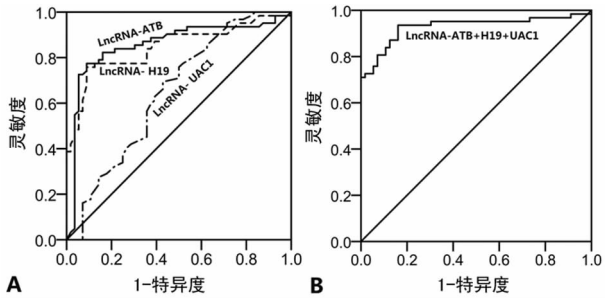
| 项目 | 单因素分析 | | 多因素分析[a] | |
|---|---|---|---|---|
| | $OR$(95%$CI$) | $P$ | $OR$(95%$CI$) | $P$ |
| LncRNA-H19 | 2.561(1.318～3.819) | ＜0.001 | 2.428(1.129～3.182) | 0.001 |
| LncRNA-ATB | 2.932(1.451～3.910) | ＜0.004 | 2.711(1.371～4.381) | 0.001 |
| LncRNA-UCA1 | 1.712(1.212～2.917) | 0.013 | 1.610(1.113～1.819) | 0.006 |
| 年龄 | 1.078(0.818～2.314) | 0.483 | 1.098(0.970～1.258) | 0.231 |
| BMI | 1.011(0.949～1.186) | 0.254 | 1.116(0.913～2.196) | 0.199 |
| 吸烟 | 1.158(0.932～1.764) | 0.347 | 1.031(0.986～1.201) | 0.264 |
| 饮酒 | 0.964(0.901～1.135) | 0.163 | 1.133(0.964～1.671) | 0.396 |

注：[a] 表示校正年龄、BMI、吸烟、饮酒等因素

**2.3　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 对宫颈癌的鉴别价值**　ROC 曲线分析显示，血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照者的 AUC 分别为 0.815(95% $CI$：0.672～0.908，$P$＜0.001)、0.841(95% $CI$：0.754～0.927，$P$＜0.001)和 0.612(95% $CI$：0.558～0.706，$P$＝0.002)；在各指标约登指数为最大值时对应的灵敏度/特异度分别为：78.5%/86.9%、78.7%/90.7%和 70.2%/59.3%；诊断界值分别为 8.6(-log)、28.8(-log)和 9.5(-log)，见图 2A。联合血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照者的 AUC 为 0.923(95% $CI$：0.893～0.974，$P$＜0.001)，灵敏度 92.3%，特异度 83.4%，见图 2B。

**2.4　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 对宫颈癌的风险评估**　单因素分析显示，血清

高 LncRNA-H19、高 LncRNA-ATB 和高 LncRNA-UCA1 水平是宫颈癌发病的危险因素($P<0.05$)；多因素分析显示，在校正年龄、BMI、吸烟、饮酒等因素后，血清高 LncRNA-H19、高 LncRNA-ATB 和高 LncRNA-UCA1 水平仍是宫颈癌发病的独立危险因素($P<0.05$)，见表 3。




注：A 图示血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照；B 图示联合血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 在区分宫颈癌与宫颈炎和健康对照

**图 2　血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB、LncRNA-UCA1 对宫颈癌鉴别价值**

## 3　讨　论

宫颈癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，具有发病率高、侵袭性强以及预后差等特点，是威胁人群健康的主要疾病之一[10]。生物标志物是血液、尿液或者组织中能检测疾病状态的分子指标，可用于疾病的检测与评估[11-12]。它们在体液中的水平变化可以提供疾病进展情况的相关信息，理想情况下，生物标志物应具有检测早期小块肿瘤的高灵敏度、高特异度，并且在非肿瘤中不会增加。目前，对于宫颈癌的诊断仍然缺乏有效指标，导致这类患者预后较差，而生物标志物的早期检测可显著提高宫颈癌患者的生存率。

近年来，关于 LncRNAs 在宫颈癌领域的相关功能学研究逐渐成为新的热点。目前已经发现了近 10 种 LncRNAs 与宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭等过程有关。例如，PENG 等[13]对 419 例宫颈癌患者的一项荟萃分析结果表明，LncRNA-H19 表达水平与肿瘤直径、淋巴结转移状态、TNM 分期等密切相关，且高水平的 LncRNA-H19 提示更差的临床预后。随后研究发现其可能的机制是 LncRNA-H19 可诱导肿瘤组织高表达癌基因 HOXA11，从而促进肿瘤细胞的侵袭转移[14]。LncRNA-ATB 也被证实参与宫颈癌的发病过程。CAO 等[15]对 50 对宫颈癌及癌旁组织中 LncRNA-ATB 的表达进行比较分析发现，癌组织中 LncRNA-ATB 表达水平显著高于癌旁组织，提示 LncRNA-ATB 对鉴别诊断宫颈癌具有潜在价值，进一步利用永生化宫颈癌 Hela 细胞系进行体外实验的结果表明，LncRNA-ATB 可通过 TGF-β 途径诱导上皮间质转化，进一步促进宫颈癌细胞的耐药，并增强其侵袭能力。除 LncRNA-H19 与 LncRNA-ATB 外，近年来关于 LncRNA-UCA1 与宫颈癌的研究也有一定进展。例如，FANG 等[16]的体外实验证实，LncRNA-UCA1 可作为内源竞争 RNA 取代 miR-184 并上调 DUSP7 表达，进而促进宫颈癌的发病。FAN 等[17]发现，LncRNA-UCA1 在宫颈癌等多种肿瘤组织中均呈高表达状态，而靶向抑制 LncRNA-UCA1 则可促进宫颈癌细胞凋亡，并降低其迁移能力。上述研究结果提示，LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 可通过多种途径参与宫颈癌的发病过程，而三者的异常表达可能为宫颈癌的早期诊断提供线索，但目前国内外鲜有关于联合上述 3 种 LncRNA 与宫颈癌诊断的相关报道。

在本次研究中，笔者探究了血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 对宫颈癌的诊断价值，并分析了三者与宫颈癌临床病理特征之间的关系。研究结果表明，宫颈癌患者血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平较宫颈炎及健康对照者显著增高，该研究结果与前期多个研究结果相符[13-17]。联合 3 项指标诊断宫颈癌的灵敏度高达 92.3%，显著高于单项指标灵敏度，表明联合检测血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 诊断宫颈癌具有一定价值，可考虑在临床推广使用。此外，本研究再次证实，LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 表达水平与宫颈癌的淋巴结转移、TNM 分期显著相关，Logistic 回归多因素分析显示，在校正年龄、BMI、吸烟、饮酒等因素影响后，血清高 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 水平仍是宫颈癌发病的独立危险因素，上述这些结论与前期国外研究结果相一致[14-15,17]，表明 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 表达水平对宫颈癌患者肿瘤的转移及预后有一定预测作用。然而，本次研究仍有以下不足：(1)本次研究纳入的患者均来自于本院，这可能会对研究结果造成一定的偏倚影响，今后需要多中心的队列研究来进一步验证研究结果；(2)本研究纳入 130 例宫颈癌患者，患者的例数仍然有限，后期需要更大样本量的研究来证实血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 在我国宫颈癌患者中的临床价值。

## 4　结　论

本研究发现血清 LncRNA-H19、LncRNA-ATB 和 LncRNA-UCA1 对宫颈癌的诊断及发病风险评估中具有潜在价值，有望为宫颈癌的临床诊疗提供新思路。

## 参考文献

[1]　余晓辉，周阳春. SCCA，TSGF 和 CA125 在宫颈癌患者血

清中的表达水平及其与宫颈癌分期的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1131-1134.
[2] 莫春姬. 阴道镜及宫颈刮片细胞学检查在 1991 例妇女宫颈病变普查和诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(2): 399-401.
[3] FLIPPOT R, MALOUF G G, SU X P, et al. Cancer subtypes classification using long non-coding RNA[J]. Oncotarget, 2016, 7(33): 54082-54093.
[4] HUANG K J, GENG J S, WANG J, et al. Long non-coding RNA RP11-552M11. 4 promotes cells proliferation, migration and invasion by targeting BRCA2 in ovarian cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(5): 1428-1446.
[5] LI T H, CHEN Y, ZHANG J J, et al. LncRNA TUG1 promotes cells proliferation and inhibits cells apoptosis through regulating AURKA in epithelial ovarian cancer cells[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36): e12131.
[6] 靳雪芹, 卢忠心. 长链非编码 RNA 与肿瘤研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1492-1495.
[7] HU J, ZHANG L, MEI Z Q, et al. Interaction of E3 ubiquitin ligase March7 with long noncoding RNA MALAT1 and Autophagy-Related protein ATG7 promotes autophagy and invasion in ovarian cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2): 654-666.
[8] KOH W J, GREER B E, ABU-RUSTUM N R, et al. Cervical cancer, version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 395-404.
[9] WORKOWSKI K A, BOLAN G A. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. MMWR Recomm Rep, 2015, 64(3): 1-137.
[10] ZHU P, WANG F Q, LI Q R. Correlation study between long non-coding RNA MALAT1 and radiotherapy efficiency on cervical carcinoma and Generation of radiotherapy resistant model of cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(16): 5140-5148.
[11] 李鹏飞, 吕慧娜, 马业罡. 非小细胞肺癌患者血清 microRNA-124 表达水平及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(3): 285-287.
[12] 蔡惠美, 林晖, 欧希龙, 等. 联合胃蛋白酶原, 胃泌素, 粪便 Hp 抗原检测对萎缩性胃炎和胃癌的诊断价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 406-410.
[13] PENG L, YUAN X Q, LIU Z Y, et al. High lncRNA H19 expression as prognostic indicator: data mining in female cancers and polling analysis in non-female cancers[J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1655-1667.
[14] FEIGENBERG T, GOFRIT O N, PIZOV G, et al. Expression of the h19 oncofetal gene in premalignant lesions of cervical cancer: a potential targeting approach for development of nonsurgical treatment of high-risk lesions [J]. ISRN Obstet Gynecol, 2013, 12(31): 137509.
[15] CAO W C, PENG T F, ZHOU Y. Long noncoding RNA activated by transforming growth factor-beta promotes cancer development and is a prognostic marker in cervical cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2017, 13(5): 801-806.
[16] FANG Z, ZHAO J F, XIE W H, et al. LncRNA UCA1 promotes proliferation and cisplatin resistance of oral squamous cell carcinoma by sunppressing miR-184 expression[J]. Cancer Med, 2017, 6(12): 2897-2908.
[17] FAN L, HUANG C X, LI J, et al. Long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 regulates radioresistance via the hexokinase 2/glycolytic pathway in cervical cancer [J]. Int J Mol Med, 2018, 42(4): 2247-2259.

(收稿日期: 2018-12-04　修回日期: 2019-02-16)

(上接第 1479 页)

[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2001.
[9] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures, a statistical approach: NCCLS EP6 - A: 2003[S]. Wayne, PA: NCCLS, 2003: 1-60.
[10] BURBELO P D, O'HANLON T P. New autoantibody detection technologies yield novel insights into autoimmune disease[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(6): 717-723.
[11] GELPI C, PEREZ E, ROLDEN C. Efficiency of a solid-phase chemiluminescence immunoassay for detection of antinuclear and cytoplasmic autoantibodies compared with gold standard immunoprecipitation[J]. Autoimmun Highlights, 2014, 5(2): 47-54.
[12] PUCAR P A, HAWKINS C A, RANDALL K L, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and rapid chemiluminescent analyser in the detection of myeloperoxidase and proteinase 3 autoantibodies[J]. Pathology, 2017, 49(4): 413-418.
[13] AU EY, LP W K, LAU C S, et al. Evaluation of a multiplex flow immunoassay versus conventional assays in detecting autoantibodies in systemic lupus erythematosus [J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(3): 261-269
[14] BUCUKOVSKI J, CARTER J A, STRIEMER C C, et al. Label-free microarray-based detection of autoantibodies in human serum[J]. J Immunol Methods, 2018, 459(6): 44-49.

(收稿日期: 2018-11-25　修回日期: 2019-02-19)