

• 论 著 •

lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义

马宇光, 咎 瑛, 王 梦, 高 潇, 赵 芳, 张淑群
西安交通大学第二附属医院肿瘤科, 陕西西安 710004

摘 要:目的 分析长链非编码 RNA 烟酰胺核苷酸转氢酶反义 RNA1(lncRNA NNT-AS1)、微小 RNA-424(miR-424)在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义。方法 收集 60 例子宫内膜癌患者的子宫内膜癌组织和 40 例正常子宫内膜组织,检测 lncRNA NNT-AS1、miR-424 的相对表达水平,分析二者的相对表达水平与患者临床病理特征及预后的关系,以及二者的相关性。结果 lncRNA NNT-AS1 在子宫内膜癌组织中高表达,并与国际妇产科联盟(FIGO)分期、脉管浸润和淋巴结转移相关($P<0.05$)。miR-424 在子宫内膜癌组织中低表达,与 FIGO 分期、肌层浸润程度、脉管浸润和淋巴结转移相关($P<0.05$)。lncRNA NNT-AS1 高表达、miR-424 低表达的患者 5 年生存率较低($P<0.05$)。lncRNA NNT-AS1 高表达和 miR-424 低表达是患者预后不良的影响因素。lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与 miR-424 呈负相关($r=-0.368, P<0.05$)。结论 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 在子宫内膜癌中均异常表达,且与子宫内膜癌患者不良病理特征和预后相关。

关键词:子宫内膜癌; 长链非编码 RNA 烟酰胺核苷酸转氢酶反义 RNA1; 微小 RNA-424; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.022 中图法分类号:R737.33
文章编号:1673-4130(2021)11-1376-06 文献标志码:A

Expression and clinical significance of lncRNA NNT-AS1 and miR-424 in endometrial carcinoma
MA Yuguang, ZAN Ying, WANG Meng, GAO Xiao, ZHAO Fang, ZHANG Shuqun
Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong
University, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To analyze the expression and clinical significance of long non-coding RNA nicotinamide nucleotide transhydrogenase-antisense RNA1 (lncRNA NNT-AS1), microRNA-424 (miR-424) in endometrial carcinoma. **Methods** The relative expression levels of lncRNA NNT-AS1 and miR-424 were detected in the endometrial carcinoma tissues of 60 cases of endometrial carcinoma patients and 40 cases of normal endometrial tissues. The relationship between the relative expression levels and the clinicopathological features, prognosis of patients and the correlation between the two was analyzed. **Results** LncRNA NNT-AS1 was highly expressed in endometrial carcinoma, and it was related to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, vascular invasion and lymph node metastasis ($P<0.05$). MiR-424 was low expressed in endometrial carcinoma, and it was related to FIGO stage, degree of myometrial infiltration, vascular infiltration and lymph node metastasis ($P<0.05$). The patients with high expression of lncRNA NNT-AS1 and low expression of miR-424 had lower 5-year survival rates ($P<0.05$). High expression of lncRNA NNT-AS1 and low expression of miR-424 were influence factors for poor prognosis in patients ($P<0.05$). There was a negative correlation between the expression level of lncRNA NNT-AS1 and miR-424 ($r=-0.368, P<0.05$). **Conclusion** LncRNA NNT-AS1 and miR-424 are both abnormally expressed in endometrial carcinoma, and they are associated with poor pathological features and prognosis of endometrial carcinoma.

Key words: endometrial cancer; long non-coding RNA nicotinamide nucleotide transhydrogenase-antisense RNA1; microRNA-424; clinicopathological features; prognosis

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,2017 年有 6.2 万例左右新诊断病例^[1-2]。有研究报道,长链非编码 RNA 烟酰胺核苷酸转氢酶反义 RNA1(lncRNA NNT-AS1)在多种恶性肿瘤中表达上调^[3-5],且

作者简介:马宇光,女,主治医师,主要从事肿瘤学方面的研究。
本文引用格式:马宇光,咎瑛,王梦,等. lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1376-1381.

lncRNA NNT-AS1 可以与微小 RNA-424(miR-424) 结合促进胃癌的发生和周期进展^[6]。miR-424 是肿瘤相关 miRNA^[7], 在不同恶性肿瘤中可发挥促癌或抑癌作用^[8-10], 而在子宫内膜癌中 miR-424 低表达可抑制肿瘤细胞侵袭和克隆球形成^[11]。本研究旨在探讨 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2014 年 10 月在本院行手术切除的 60 例子宫内膜癌患者的子宫内膜癌新鲜组织为研究材料。纳入标准: (1) 患者首次行手术切除; (2) 切除组织经病理专家证实为子宫内膜癌; (3) 患者未经任何形式的肿瘤治疗; (4) 具有完整的临床病理和随访资料。排除标准: (1) 子宫内膜癌远处转移者; (2) 合并其他器官肿瘤者; (3) 合并心、肝、肾等重要脏器严重功能障碍者。子宫内膜癌患者年龄 38~76 岁, 平均(56.81±10.44)岁; 组织病理类型为子宫内膜样 42 例, 非子宫内膜样 18 例; 国际妇产科联盟(FIGO)分期, I 期 19 例, II 期 16 例, III 期 15 例, IV 期 10 例; 肌层浸润程度, <1/2 肌层 39 例, ≥1/2 肌层 21 例; 病理分级, G1 31 例, G2 20 例, G3 9 例; 脉管浸润 28 例, 无脉管浸润 32 例; 淋巴结转移 43 例, 无淋巴结转移 17 例。另选取同期因子宫其他疾病行子宫切除的 40 例患者的新鲜正常子宫内膜组织作为研究材料。子宫其他疾病患者年龄 40~72 岁, 平均(55.89±11.25)岁。2 组患者年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究符合赫尔本宣言, 并经本院伦理委员会批准, 患者和其家属均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 Trizol 试剂来自北京天漠科技发展有限公司; 研钵来自江苏顺和教学仪器有限公司; 三氯甲烷、异丙醇和无水乙醇来自天津市风船化学试剂科技有限公司; 焦炭酸二乙酯(DEPC)水, lncRNA NNT-AS1、miR-424 和内参 U6 引物来自生工生物工程上海(股份)有限公司; 反转录试剂盒来自美国 Fermentas 公司; 实时荧光定量反转录聚合酶链反应(q-PCR)试剂盒来自美国 Invitrogen 公司; NanoDrop2000 来自美国 Thermo 公司; 7500 PCR 仪来自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 q-PCR 检测 取手术切除的新鲜组织立即冻于液氮中, 放于研钵中研为粉末后移至 EP 管中, 在管中加入 1 mL Trizol 试剂裂解, 加入 200 μ L 三氯甲烷混匀后 4 $^{\circ}$ C 静置 5 min, 12 000 r/min 离心 30 min, 获取上层水相溶液与等体积的异丙醇混匀后 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 30 min, 弃掉液体, 加入无水乙醇 4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 30 min, DEPC 水溶解 RNA, NanoDrop2000 测得 RNA 纯度($A_{260}/A_{280}=2.0$ 左右)和水平。按照反转录试剂盒说明书配制反应体系: 含 $MgCl_2$ 1 μ L 的 10% DNase I 反应缓冲液 1 μ L, 总

RNA 1.0 μ g, RNase 自由 H_2O 1~9 μ L, 总体积为 10 μ L, 37 $^{\circ}$ C 30 min 将 RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板, 按照 q-PCR 试剂盒说明书配制反应体系, Platinum[®] 含有 ROX 的定量 PCR SuperMix-UDG 25 μ L、引物 F 1 μ L、引物 R 1 μ L、荧光探针 1 μ L、cDNA 模板 5 μ L、ddH₂O 17 μ L, 总体积 50 μ L。扩增反应条件为: 50 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 2 min, 45 个循环(95 $^{\circ}$ C 15 min, 60 $^{\circ}$ C 30 s)。7500 PCR 仪上机检测各样品的循环阈值(Ct)。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式以 U6 基因为内参, 计算 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 的相对表达水平。引物序列如下:

lncRNA NNT-AS1 引物 F: 5'-AGTTCCAC-CAAGTTTCTTCA-3', R: 5'-AGGTTTTGCCAG-CATAGAC-3'; miR-424 引物 F: 5'-CCAGCAGT-TCAAAACATGAATTG-3', R: 5'-TATGGTTGT-TCTCGACTCCTTGAC-3'; 内参 U6 引物 F: 5'-CGTTTTACTTTCCTCATACAGCAC-3', R' 5'-GCA-CCAAGAGACCTGTGACA-3'。

1.4 随访 采用电话询问或者门诊查询的方式对子宫内膜癌患者进行随访, 时间为 3 个月随访 1 次, 计算患者手术后 5 年生存率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 绘制生存曲线, Log-Rank 分析 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 的相对表达水平对子宫内膜癌患者生存率的影响。采用单因素和多因素 Cox 回归分析子宫内膜癌患者预后不良的影响因素。采用 Pearson 相关分析子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 的相对表达水平与 miR-424 的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同子宫内膜组织中 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 的相对表达水平比较 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平(1.70±0.31)高于正常子宫内膜组织(1.04±0.33), 而 miR-424 相对表达水平(0.71±0.24)则低于正常子宫内膜组织(0.97±0.21), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

2.2 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1、miR-424 相对表达水平与临床病理特征的关系 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与患者的年龄、组织病理类型、肌层浸润程度和病理分级无关($P>0.05$), 与 FIGO 分期、脉管浸润和淋巴结转移有关($P<0.05$); 子宫内膜癌组织中 miR-424 相对表达水平与患者年龄、组织病理类型和病理分级无关($P>0.05$), 与 FIGO 分期、肌层浸润程度、脉管浸润和淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表 1。

2.3 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1、miR-424 相对表达水平对患者预后的影响 60 例子宫内

膜癌患者随访结果显示,死亡 34 例,存活 26 例,5 年生存率为 43.33%。

根据子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1、miR-424 的相对表达水平将患者分为 lncRNA NNT-AS1 高表达组(>1.70 ,26 例)、lncRNA NNT-AS1 低表达组(≤ 1.70 ,34 例)和 miR-424 高表达组(>0.71 ,33 例)和 miR-424 低表达组(≤ 0.71 ,27 例)。lncRNA NNT-AS1 高表达组死亡 17 例,存活 9 例,5 年生存率为 34.62%;lncRNA NNT-AS1 低表达组死亡 17 例,存活 17 例,5 年生存率为 50.00%;miR-424 高表达组死亡 18 例,存活 15 例,5 年生存率为 45.45%,miR-424 低表达组死亡 16 例,存活 11 例,5 年生存率为 40.74%。见表 2。

分别绘制 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 高、低表达组的 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-Rank 检验分析显示,lncRNA NNT-AS1 高表达组患者的预后比 lncRNA NNT-AS1 低表达组差($P<0.05$),而 miR-424 高表达组患者的预后则比 miR-424 低表达组好($P<0.05$)。见图 2。

2.4 单因素和多因素 Cox 回归分析子宫内膜癌患者预后不良的影响因素 建立 COX 比例回归模型,以本研究资料为样本,以预后状况为应变变量,赋值 1=死亡,0=生存,t=生存期。分别采用单因素和多因素 COX 回归分析可能影响子宫内膜癌患者预后不良的影响因素,结果显示,FIGO 分期为晚期、有淋巴结转

移、lncRNA NNT-AS1 高表达和 miR-424 低表达是子宫内膜癌患者预后不良的影响因素($P<0.05$),见表 3。

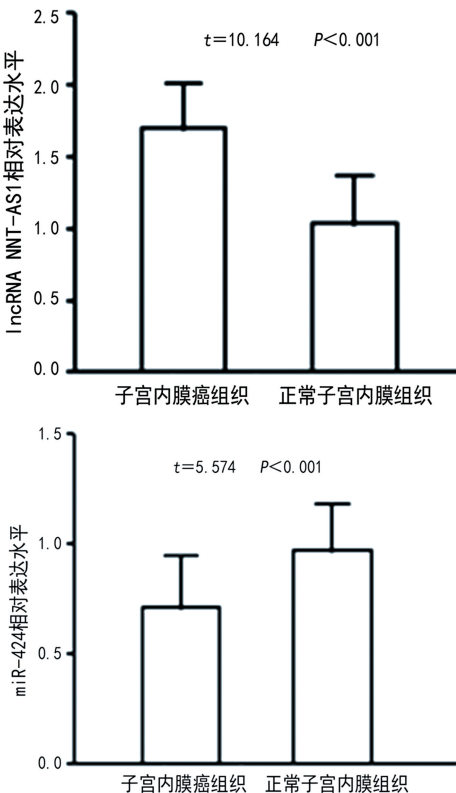


图 1 不同子宫内膜组织中 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 的相对表达水平

表 1 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 相对表达水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	n	lncRNA NNT-AS1	t	P	miR-424	t	P
年龄(岁)			0.230	0.819		0.439	0.664
≤ 55	22	1.71 $\pm$ 0.39			0.73 $\pm$ 0.29		
>55	38	1.69 $\pm$ 0.28			0.70 $\pm$ 0.18		
组织病理类型			0.733	0.466		0.515	0.608
子宫内膜样	42	1.72 $\pm$ 0.35			0.70 $\pm$ 0.22		
非子宫内膜样	18	1.65 $\pm$ 0.31			0.73 $\pm$ 0.17		
FIGO 分期			2.525	0.014		2.087	0.041
I~II 期	35	1.61 $\pm$ 0.32			0.75 $\pm$ 0.23		
III~IV 期	25	1.83 $\pm$ 0.35			0.65 $\pm$ 0.14		
肌层浸润程度			0.721	0.474		3.086	0.003
$<1/2$	39	1.68 $\pm$ 0.33			0.77 $\pm$ 0.20		
$\geq 1/2$	21	1.74 $\pm$ 0.26			0.60 $\pm$ 0.21		
病理分级			0.788	0.434		0.344	0.732
G1 级	31	1.67 $\pm$ 0.29			0.72 $\pm$ 0.22		
G2~G3 级	29	1.73 $\pm$ 0.30			0.70 $\pm$ 0.23		
脉管浸润			2.194	0.032		2.582	0.012
是	28	1.79 $\pm$ 0.31			0.61 $\pm$ 0.31		
否	32	1.62 $\pm$ 0.29			0.80 $\pm$ 0.26		
淋巴结转移			2.988	0.004		2.923	0.005
无	43	1.63 $\pm$ 0.30			0.76 $\pm$ 0.20		
有	17	1.88 $\pm$ 0.27			0.58 $\pm$ 0.25		

表 2 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1、miR-424 相对表达水平对患者预后的影响

组别	<i>n</i>	5 年生存[<i>n</i> (%)]	中位生存期(个月)	χ^2	<i>P</i>
lncRNA NNT-AS1 高表达组	26	9(34.62)	43	5.298	0.021
lncRNA NNT-AS1 低表达组	34	17(50.00)	55		
miR-424 高表达组	33	15(45.45)	55	4.446	0.035
miR-424 低表达组	27	11(40.74)	45		

表 3 Cox 回归分析子宫内膜癌患者预后不良的影响因素

临床病理特征	单因素		多因素	
	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
年龄				
≤55 岁 <i>vs.</i> >55 岁	0.412(0.197~1.236)	0.485	—	—
组织病理类型				
子宫内膜样 <i>vs.</i> 非子宫内膜样	0.395(0.254~1.028)	0.087	—	—
FIGO 分期				
I~Ⅱ期 <i>vs.</i> Ⅲ~Ⅳ期	1.021(1.185~3.619)	0.023	1.241(1.532~4.306)	0.015
肌层浸润程度				
<1/2 <i>vs.</i> ≥1/2	1.146(1.052~2.314)	0.030	0.754(0.621~1.258)	0.071
病理分级				
G1 <i>vs.</i> G2~G3	1.275(0.587~1.022)	0.078	—	—
脉管浸润				
是 <i>vs.</i> 否	1.841(1.241~2.984)	0.062	—	—
淋巴结转移				
无 <i>vs.</i> 有	2.823(1.620~3.547)	0.014	2.412(2.566~3.521)	0.011
lncRNA NNT-AS1 表达				
低表达 <i>vs.</i> 高表达	2.963(1.152~3.012)	0.009	2.002(1.109~2.954)	0.008
miR-424 表达				
低表达 <i>vs.</i> 高表达	3.104(1.241~3.241)	0.011	1.954(1.054~3.601)	0.006

注：—表示无数据。

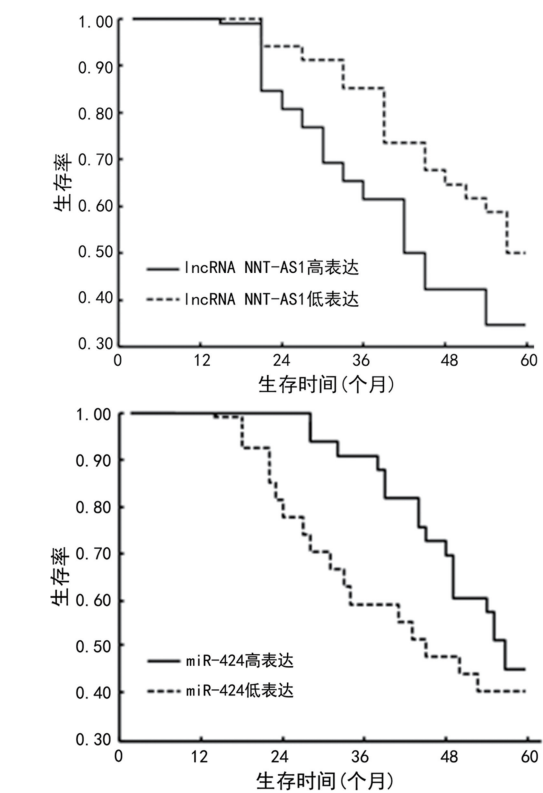


图 2 lncRNA NNT-AS1 与 miR-424 高、低表达子宫内膜癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.5 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与 miR-424 的相关性 Pearson 分析显示,子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与 miR-424 呈负相关($r=-0.368, P<0.05$),见图 3。

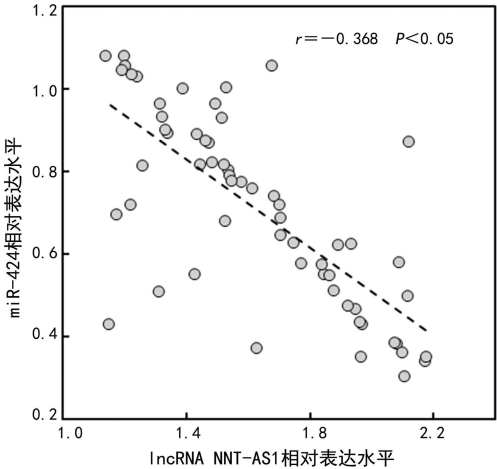


图 3 子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与 miR-424 的相关性

3 讨 论

子宫内膜癌是全球女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,具有高发病率和病死率。近年来,由于肥

胖症和代谢性疾病的发病率增加,子宫内膜癌发病率和病死率呈逐年增加的趋势,且发病年龄趋于年轻化,严重威胁女性患者的生命健康^[12-13]。子宫内膜癌患者早期症状为不规则阴道流血,容易被患者忽视,由于子宫内膜癌具有高度侵袭性,故诊断时患者已出现肿瘤侵袭和转移,进展为肿瘤晚期^[14]。目前子宫内膜癌患者的治疗主要包括手术、化疗、放疗和内分泌治疗,早期患者较晚期患者的疗效较好,但对晚期和复发子宫内膜癌患者的治疗目前仍然是个难题^[15]。分子靶向治疗是新近研究的晚期肿瘤重要的新型治疗手段,有报道,布立尼布和吉非替尼等一些分子靶向药物对晚期子宫内膜癌患者具有一定的疗效,但是总体临床反应率较低^[16],因此,探寻特异性的新型治疗靶点对子宫内膜癌患者的治疗至关重要。

人类基因组包含非编码 DNA,其产物非编码 RNA(ncRNA)是可以影响基因调控和肿瘤细胞恶性行为的关键因子,包括长链非编码 RNA(lncRNA)和 miRNA。lncRNA 是一组长度超过 200 个核苷酸的 RNA,由于缺乏开放阅读框,不能翻译成蛋白质,但它们可以通过转录或转录后调控来调节多种病理和生理过程^[17]。lncRNA 由于与肿瘤发生发展密切相关而受到广泛的关注,其在肿瘤增殖、侵袭、转移和化疗耐药等生物学行为中发挥重要作用^[18]。lncRNA NNT-AS1 位于带有 3 个外显子的人类染色体 5p12 上,是新型的肿瘤相关 lncRNA。lncRNA NNT-AS1 在非小细胞肺癌和膀胱癌中表达增加,沉默 lncRNA NNT-AS1 的表达,均可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭能力和上皮间质转化^[3-4],但有文献报道在胃癌组织中 lncRNA NNT-AS1 表达下降,并且 lncRNA NNT-AS1 的低表达与原发肿瘤的位置和淋巴/血管浸润有关^[19]。由此可见,lncRNA NNT-AS1 在不同肿瘤中发挥不同的作用,但是其在子宫内膜癌组织中的表达情况未知。本研究发现,子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 的相对表达水平明显高于正常子宫内膜组织,并与患者的 FIGO 分期、脉管浸润和淋巴结转移相关($P<0.05$)。

有报道,miR-424 在不同的肿瘤中发挥不同的作用,甚至是相反的,在喉鳞状细胞癌和结直肠癌等恶性肿瘤中 miR-424 表达上调,促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和黏附,并影响细胞周期进程^[7-8]。在肝细胞癌中 miR-424 表达下调,并与甲胎蛋白、TNM 分期、肝内转移和肝癌总生存期差有关,miR-424 在体内和体外均抑制细胞增殖和侵袭能力^[10]。DONG 等^[11]报道,miR-424 表达降低与子宫内膜癌患者预后较差有关,并降低肿瘤细胞侵袭和肿瘤球形成能力。ZHENG 等^[20]报道,miR-424 表达降低与子宫内膜癌

患者临床肿瘤分期、细胞分化、淋巴结转移和细胞迁移能力有关,miR-424 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移能力。本研究发现,子宫内膜癌组织中 miR-424 的相对表达水平明显低于正常子宫内膜组织,并与患者的病理分期、肌层浸润程度、脉管浸润和淋巴结转移相关($P<0.05$)。

最近研究表明,lncRNA 可以作为竞争性内源 RNA(ceRNA),与 miRNA 竞争性相互作用,从而使 miRNA 远离其靶标 mRNA,阻止 miRNA 发挥调控作用^[5]。CHEN 等^[6]报道,lncRNA NNT-AS1 与 miR-424 结合,通过抑制其表达,在胃癌中发挥促癌基因的作用。Pearson 相关分析显示,子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 相对表达水平与 miR-424 呈负相关($r=-0.368$, $P<0.05$),表明 lncRNA NNT-AS1 在子宫内膜癌中可能通过 miR-424 发挥作用,但具体的作用机制还有待基础实验进行研究。进一步单因素和多因素 Cox 回归分析发现,病理分期晚期、有淋巴结转移、lncRNA NNT-AS1 高表达和 miR-424 低表达是影响子宫内膜癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$),且生存分析发现,lncRNA NNT-AS1 高表达和 miR-424 低表达的患者生存情况较差,提示二者与患者的预后密切相关。

综上所述,子宫内膜癌组织中 lncRNA NNT-AS1 呈高表达,miR-424 呈低表达,二者的相对表达水平呈负相关,lncRNA NNT-AS1 可能通过 miR-424 发挥作用。lncRNA NNT-AS1 和 miR-424 是子宫内膜癌患者预后不良的影响因素,lncRNA NNT-AS1/miR-424 轴可能是子宫内膜癌潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] LI S, SHAN Y A, LI X Y, et al. LncRNA SNHG5 modulates endometrial cancer progression via the miR-25-3p/BTG2 axis[J]. J Oncol, 2019(1): 7024675.
- [3] HE W L, ZHANG Y Y, XIA S L. LncRNA NNT-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulating miR-22-3p/YAP1 axis[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(3): 549-560.
- [4] WU D Y, ZHANG T L, WANG J, et al. Long noncoding RNA NNT-AS1 enhances the malignant phenotype of bladder cancer by acting as a competing endogenous RNA on microRNA-496 thereby increasing HMGB1 expression[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12624-12640.
- [5] YU Y L, GAO F B, HE Q, et al. LncRNA UCA1 functions as a ceRNA to promote prostate cancer progression via sponging miR143[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020,

- 19(3):751-758.
- [6] CHEN B B, ZHAO Q F, GUAN L L, et al. Long non-coding RNA NNT-AS1 sponges miR-424/E2F1 to promote the tumorigenesis and cell cycle progression of gastric cancer[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(10):4751-4759.
- [7] LI Y, J LIU J, HU W G, et al. MiR-424-5p promotes proliferation, migration and invasion of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:10441-10453.
- [8] DAI W J, ZHOU J J, WANG H, et al. MiR-424-5p promotes the proliferation and metastasis of colorectal cancer by directly targeting SCN4B[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1):152731.
- [9] RICHARDSEN E, ANDERSEN S, AL-SAAD S, et al. Low expression of miR-424-3p is highly correlated with clinical failure in prostate cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):10662.
- [10] WU L M, YANG F B, LIN B Y, et al. MicroRNA-424 expression predicts tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma following liver transplantation[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):9126-9132.
- [11] DONG P X, XIONG Y, YUE J M, et al. MiR-34a, miR-424 and miR-513 inhibit MMSET expression to repress endometrial cancer cell invasion and sphere formation [J]. Oncotarget, 2018, 9(33):23253-23263.
- [12] 罗丹, 冯绣梅. 子宫内膜癌治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(8):1542-1546.
- [13] POLASTRO L, EL H G, HENDLISZ A. Pseudoadjuvant chemotherapy in resectable metastatic colorectal cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2018, 30(4):269-275.
- [14] 田宗武, 邹亲玉, 肖斌, 等. 子宫内膜癌的 MRI 诊断及鉴别诊断[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(2):175-177.
- [15] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [16] 冯凤芝, 范辰辰, 林仲秋. 子宫内膜癌的靶向治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(5):472-476.
- [17] PENG W X, KOIRALA P, MO Y Y. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(41):5661-5667.
- [18] CHARLES R J, EICHHORN P. Platforms for investigating LncRNA functions[J]. SLAS technology, 2018, 23(6):493-506.
- [19] WANG X, REN M D, LI Y R, et al. Long noncoding RNA NNT-AS1 promotes gastric cancer proliferation and invasion by regulating microRNA-363 expression [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4):5704-5712.
- [20] ZHENG L, ZHOU N, ZHANG J J, et al. MicroRNA-424/E2F6 feedback loop modulates cell invasion, migration and EMT in endometrial carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(69):114281-114291.
- (收稿日期:2020-07-17 修回日期:2021-02-23)
- (上接第 1375 页)
- [15] NAMUDURI R P, LEE L Y, AAN KOH M J. Combination of oral acitretin, anti-retroviral therapy, human papillomavirus vaccine, and carbon dioxide laser ablation for the treatment of giant condyloma acuminatum of the vulva in a patient with AIDS[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6):e14253.
- [16] Jin R R, Qian H, Zhang Y S, et al. The prevalence and genotype distribution of human papillomaviruses among women in Taizhou, China [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39):e17293.
- [17] ZHANG C, CHENG W, LIU Q, et al. Distribution of human papillomavirus infection: a population-based study of cervical samples from Jiangsu province[J]. Virol J, 2019, 16(1):67.
- [18] CAMARGO M, DEL RÍO-OSPINA L, SOTO-DE LEÓN S C, et al. Association of HIV status with infection by multiple HPV types[J]. Trop Med Int Health, 2018, 23(11):1259-1268.
- [19] GARCÍA C M, MENDOZA P C, ROJAS V A. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2019, 18(2):184-191.
- [20] MCREA A, MOORE B, MORRIS H, et al. Human papillomavirus vaccine series follow-through: comparison of four clinics in an academic medical center[J/OL]. Int J Adolesc Med Health, (2020-09-01) [2020-09-20]. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ija-0mh-2020-0145/html>.
- [21] SYRJANEN S, TERMINE N, CAPRA G, et al. Oral HPV infection: current strategies for prevention and therapy[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(34):5452-5469.
- [22] CHEN Y, QIU X, WANG W, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort[J]. BMC Infect Dis, 2020, 20(1):629.
- (收稿日期:2020-08-02 修回日期:2021-03-07)