

• 论 著 •

# 非小细胞肺癌组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达与侵袭转移相关基因的关系及预后意义\*

陈娟娟<sup>1</sup>, 李亚云<sup>1</sup>, 周 艳<sup>2△</sup>

南通市肿瘤医院; 1. 综合内科; 2. 肿瘤内科, 江苏南通 226000

**摘要:**目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)中转录调节长链非编码 RNA1(TRERNA1)、插头盒 L1(FOXL1)的表达,分析二者与侵袭转移相关基因的关系及预后意义。方法 选取 2020 年 2 月到 2022 年 2 月来该院就诊的 138 例 NSCLC 患者作为研究对象。应用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 及侵袭转移相关基因[Snail、N-钙黏蛋白(N-cad)及 E-钙黏蛋白(E-cad)] mRNA 的表达水平。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Cox 回归模型分析 NSCLC 患者生存预后的影响因素。结果 与癌旁组织比较,NSCLC 癌组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA、Snail mRNA、N-cad mRNA 表达水平较高,E-cad mRNA 表达水平较低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与 Snail mRNA、N-cad mRNA 表达呈正相关( $r = 0.667, 0.702, 0.689, 0.774$ , 均  $P < 0.05$ ),与 E-cad mRNA 表达呈负相关( $r = -0.711, -0.684$ , 均  $P < 0.05$ )。NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1 与 FOXL1 mRNA 表达呈正相关( $r = 0.631, P < 0.05$ )。TNM 分期 III A 期、淋巴结转移 NSCLC 患者癌组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。LncRNA TRERNA1 高表达组、FOXL1 mRNA 高表达组 3 年总体生存率低于 LncRNA TRERNA1 低表达组、FOXL1 mRNA 低表达组患者,差异均有统计学意义(Log-Rank  $\chi^2 = 16.530, 14.320$ , 均  $P < 0.001$ )。LncRNA TRERNA1 高表达、FOXL1 mRNA 高表达、TNM 分期 III A 期和淋巴结转移是影响 NSCLC 患者生存预后的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达上调,与侵袭转移相关基因表达有关,参与 NSCLC 的肿瘤进展,是评估 NSCLC 预后的标志物。

**关键词:**非小细胞肺癌; 长链非编码 RNA TRERNA1; 插头盒 L1; 侵袭转移; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.010 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2026)05-0582-06 文献标志码:A

## Expression of LncRNA TRERNA1, FOXL1 in non-small cell lung cancer tissues and their relationship with invasion and metastasis associated genes and prognostic significance\*

CHEN Juanjuan<sup>1</sup>, LI Yayun<sup>1</sup>, ZHOU Yan<sup>2△</sup>

1. Department of Comprehensive Medicine; 2. Department of Medicine Oncology, Nantong Tumor Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China

**Abstract: Objective** To explore the expression of long non-coding RNA translation regulation long non coding RNA 1(TRERNA1) and fork box L1(FOXL1) in non-small cell lung cancer(NSCLC), and to analyze the relationship between these two and genes related to invasion and metastasis, as well as their prognostic significance. **Methods** A total of 138 NSCLC patients who admitted in the hospital from February 2020 to February 2022 were selected as the research subjects. Real-time fluorescent quantitative PCR(qPCR) was used to detect the expression levels of LncRNA TRERNA1, FOXL1 mRNA, and invasion and metastasis-related genes [Snail, N-cadherin(N-cad), and E-cadherin(E-cad)] in the tissues. Kaplan-Meier survival curves were drawn, and the Cox regression model was used to analyze the influencing factors of the survival prognosis of NSCLC patients. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression levels of LncRNA TRERNA1, FOXL1 mRNA, Snail mRNA, and N-cad mRNA in NSCLC cancer tissues were higher, while the expression level of E-cad mRNA was lower. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expressions of LncRNA TRERNA1, FOXL1 mRNA, and Snail mRNA, N-cad mRNA in NSCLC tissues were positively correlated ( $r = 0.667, 0.702, 0.689, 0.774$ , all  $P < 0.05$ ), and negatively correlated with E-cad mRNA

\* 基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(H2023135)。

作者简介:陈娟娟,女,主治医师,主要从事内科相关疾病研究。△ 通信作者,E-mail:728328854@qq.com。

expression ( $r = -0.711, -0.684$ , both  $P < 0.05$ ). The expression of LncRNA TRERNA1 and FOXL1 mRNA in NSCLC tissues was positively correlated ( $r = 0.631, P < 0.05$ ). In patients with TNM stage III A and lymph node metastasis, the expression levels of LncRNA TRERNA1 and FOXL1 mRNA in cancer tissues were higher than those in patients with TNM stages I - II and without lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 3-year overall survival rates of patients in the high-expression group of LncRNA TRERNA1 and FOXL1 mRNA and those in the low-expression group of LncRNA TRERNA1 and FOXL1 mRNA were lower, and the differences were statistically significant (Log-Rank  $\chi^2 = 16.530, 14.320$ , both  $P < 0.001$ ). LncRNA TRERNA1 high expression, FOXL1 mRNA high expression, TNM stage III A and lymph node metastasis were risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expressions of LncRNA TRERNA1 and FOXL1 are up-regulated in NSCLC tissues, which are related to the expression of invasion and metastasis related genes, involved in the tumor progression of NSCLC, and are the prognostic markers of NSCLC.

**Key words:** non-small cell lung cancer; long non-coding RNA TRERNA1; fork box L1; invasion and metastasis; prognosis

肺癌是人类癌症相关死亡的最常见恶性肿瘤,全球每年约有 234 万例新发病例,死亡约 125 万例<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,其治疗包括手术、放疗及化疗等,但由于肿瘤异质性,患者的预后存在差异<sup>[2]</sup>。转录调节长链非编码 RNA1(TRERNA1)编码基因位于 20q13.13,其能够与核糖核酸蛋白复合物结合,调节下游癌基因的表达,与细胞增殖及分化密切相关<sup>[3]</sup>。有研究表明,肝癌中 TRERNA1 表达上调,其能够激活缺氧诱导因子 1 $\alpha$ ,下调 E-钙黏蛋白(E-cad)表达,促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[4]</sup>。插头盒 L1(FOXL1)属于插头盒家族成员,其作为一种转录因子,调控细胞增殖及侵袭相关信号通路的信号传导,参与生长发育及肿瘤等病理生理过程<sup>[5]</sup>。既往文献报道,结直肠癌中 FOXL1 表达升高,其能促进肿瘤相关成纤维细胞的增殖,诱导细胞外基质重塑,促进肿瘤进展<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞获得侵袭和转移能力是肿瘤的基本特征,涉及间质型标志物 N-钙黏蛋白(N-cad)、Snail 的表达上调,上皮型标志物 E-钙黏蛋白(E-cad)表达下调,是 NSCLC 肿瘤复发和转移,导致患者不良预后的重要机制<sup>[7]</sup>。目前,NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达与侵袭转移相关基因的相关性及预后意义尚不明确,本研究拟分析 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 的表达并探索其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 2 月到 2022 年 2 月来本院就诊的 138 例 NSCLC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理结果明确为 NSCLC,且为原发性;(2)病理分期为 I ~ III A 期;(3)均接受手术治疗,手术方式为全麻胸腔镜下肺叶、肺段或楔形肺切除+肺门及纵隔淋巴结清扫术。排除标准:(1)术前接受放疗等其他治疗;(2)合并其他恶性肿瘤、感染性疾病及血液系统疾病等;(2)失访、病史资料收集不全。

138 例患者中,男 82 例,女 56 例;年龄 31~79 岁,平均(63.29 $\pm$ 9.58)岁;肺腺癌 84 例,肺鳞癌 54 例;高中分化 75 例,低分化 63 例;TNM 分期:I ~ II 期 84 例,III A 期 54 例;肿瘤最大径 < 3 cm 82 例, $\geq$  3 cm 56 例;淋巴结转移 48 例。本研究经南通市肿瘤医院伦理委员会批准(批号:LW2022058),获得所有参与者知情同意,遵守医学伦理学的相关规定实施。

**1.2 仪器与试剂** Narodrop2000 型分光光度计购自美国赛默飞公司,ABI7500 荧光定量分析仪购自 Applied Biosystems 公司,TRIzol 试剂、逆转录试剂盒、SYBR Premix ExTaq 试剂盒购自 TaKaRa 公司,引物由上海华大公司合成。

## 1.3 方法

**1.3.1 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达与侵袭转移相关基因表达检测** 将 NSCLC 癌组织和癌旁组织(距离癌组织边缘 5 cm 以上,经病理学检查确认为正常肺组织)研磨后,采用 TRIzol 试剂提取组织 RNA,用 TaKaRa 逆转录试剂盒进行逆转录,测定  $A_{260}/A_{280}$  比值,介于 1.8~2.1 提示纯度较好。引物序列见表 1。以 cDNA 为模板,按照实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂说明书配制 qPCR 反应体系:SYBR Green Master Mix 10.0  $\mu$ L, cDNA 2.0  $\mu$ L,正、反向引物分别 0.4  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 7.2  $\mu$ L。程序为:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min,95  $^{\circ}$ C 1 min,60  $^{\circ}$ C 34 s,72  $^{\circ}$ C 30 s。每个样本做 3 个复孔,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法对分析 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 及侵袭转移相关基因 Snail、N-cad 及 E-cad 的相对表达量。

**1.3.2 随访方法** 采取门诊、电话及住院等随访方式对 NSCLC 患者进行随访,每 3~6 个月 1 次,记录患者随访期间生存情况,随访截至 2025 年 3 月 1 日。总生存期是从手术后到随访终点事件的时间。随访终点事件为因肺癌及其并发症所致的死亡或者随访结束。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	正向引物	反向引物
LncRNA TRERNA1	GCCTCGCCCATGCTGTATC	CGTTGAGCGTGACCCTCTG
FOXL1	CCTTCAGGGGACGAACCTCCTA	ATCAGGGAAGCGTTGAAAGGC
Snail	GTGGCCCGGATGTGAGAAG	GGAGCCCTTGTCGGATGATG
N-cad	GAGATGCCGAAGGGGTATCG	TGATTCTCCCGGTAGTAAGGG
E-cad	CACTCGCTGTCTTTCAACGAC	AGACCCTGTCCCGTTCCTG
GAPDH	GACGCGCCTACAACCTCAA	AAACCCACGTCCAGTTTGG

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 COX 回归模型分析影响 NSCLC 预后的因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与侵袭转移相关基因表达** 与癌旁组织比较,NSCLC 癌组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA、Snail mRNA、N-cad mRNA 相对表达水平较高,E-cad mRNA 相对表达水平较低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1**

mRNA 与侵袭转移相关基因的相关性 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与 Snail mRNA、N-cad mRNA 表达水平呈正相关( $r = 0.667、0.702、0.689、0.774$ ,均  $P < 0.05$ ),与 E-cad mRNA 表达水平呈负相关( $r = -0.711、-0.684$ ,均  $P < 0.05$ )。NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1 与 FOXL1 mRNA 表达呈正相关( $r = 0.631, P < 0.05$ )。

**2.3 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 表达与 NSCLC 临床参数的关系** TNM 分期 III A 期、淋巴结转移的 NSCLC 患者癌组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与侵袭转移相关基因表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LncRNA TRERNA1	FOXL1 mRNA	Snail mRNA	N-cad mRNA	E-cad mRNA
癌组织	138	3.02 ± 0.46	2.76 ± 0.51	2.42 ± 0.38	1.93 ± 0.32	0.87 ± 0.24
癌旁组	138	1.12 ± 0.26	0.93 ± 0.26	0.88 ± 0.20	0.75 ± 0.19	1.94 ± 0.56
<i>t</i>		42.241	37.554	42.129	37.247	20.631
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与 NSCLC 临床参数的关系( $\bar{x} \pm s$ )

项目	<i>n</i>	LncRNA TRERNA1			FOXL1 mRNA		
		表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>	表达水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.272	0.205		1.934	0.055
<60	58	2.96 ± 0.42			2.66 ± 0.48		
≥60	80	3.06 ± 0.48			2.83 ± 0.53		
性别			0.973	0.332		1.103	0.272
男	82	3.05 ± 0.49			2.80 ± 0.55		
女	56	2.97 ± 0.45			2.70 ± 0.48		
病理类型			1.219	0.225		0.899	0.370
肺腺癌	84	3.06 ± 0.50			2.79 ± 0.54		
肺鳞癌	54	2.96 ± 0.42			2.71 ± 0.46		
分化程度			1.876	0.063		1.291	0.199
高中分化	75	2.95 ± 0.49			2.71 ± 0.43		
低分化	63	3.10 ± 0.44			2.82 ± 0.57		

续表 3 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 与 NSCLC 临床参数的关系( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	LncRNA TRERNA1			FOXL1 mRNA		
		表达水平	t	P	表达水平	t	P
肿瘤最大径(cm)			1.555	0.122		1.713	0.089
<3	82	2.97±0.42			2.70±0.48		
≥3	56	3.09±0.48			2.85±0.54		
淋巴结转移			21.270	<0.001		27.382	<0.001
有	48	4.11±0.52			4.37±0.58		
无	90	2.44±0.39			1.90±0.46		
TNM 分期			19.663	<0.001		26.834	<0.001
I~II 期	84	2.42±0.40			1.86±0.45		
III A 期	54	3.95±0.51			4.16±0.55		

**2.4 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA 表达对 NSCLC 预后的影响** 138 例 NSCLC 患者随访期间死亡 60 例, 3 年总体生存率为 52.63% (78/138)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, LncRNA TRERNA1 高表达组 [42.86% (30/70)]、FOXL1 mRNA 高表达组 [43.66% (31/71)] 3 年总体生存率低于 LncRNA TRERNA1 低表达组 [70.59% (48/68)]、FOXL1 mRNA 低表达组 [70.15% (47/67)], 差异均有统计学意义 (Log-Rank  $\chi^2 = 16.530, 14.320$ , 均  $P < 0.001$ )。见图 1。

**2.5 NSCLC 患者预后的影响因素分析** 以预后为因变量 (1=死亡, 0=生存), 将 NSCLC 患者各临床病理参数先纳入单因素 COX 回归分析, 将单因素 COX 回归分析  $P < 0.05$  的因素, 包括 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA, TNM 分期和淋巴结转移的指标纳入多因素 COX 回归分析, 结果显示: LncRNA TRERNA1 高表达、FOXL1 mRNA 高表达、TNM 分期 III A 期和淋巴结转移均是影响 NSCLC 患者预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4、5。

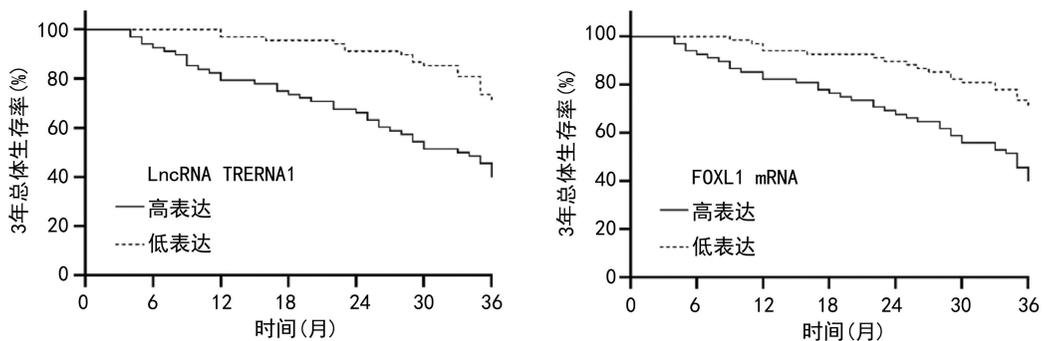


图 1 不同 LncRNA TRERNA1、FOXL1 mRNA NSCLC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线分析

表 4 单因素 COX 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
男性	0.134	0.109	1.511	0.281	1.143	0.923~1.416
年龄≥60 岁	0.115	0.093	1.529	0.275	1.122	0.935~1.346
肺腺癌	0.106	0.093	1.299	0.341	1.112	0.927~1.334
低分化程度	0.130	0.125	1.082	0.447	1.139	0.891~1.455
肿瘤最大径≥3 cm	0.121	0.095	1.622	0.267	1.129	0.937~1.360
淋巴结转移	0.233	0.104	5.019	<0.001	1.262	1.030~1.548
TNM 分期 III A 期	0.281	0.091	9.535	<0.001	1.324	1.108~1.583
P4HA1 阳性	0.302	0.110	7.538	<0.001	1.353	1.090~1.678
HMGCS1 阳性	0.284	0.103	7.602	<0.001	1.328	1.086~1.626

表 5 多因素 COX 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	HR	95%CI
TNM 分期	1=ⅢA 期, 0=Ⅰ~Ⅱ期	0.364	0.106	11.792	<0.001	1.439	1.169~1.771
淋巴结转移	1=有, 0=无	0.411	0.120	11.731	<0.001	1.508	1.192~1.908
LncRNA TRERNA1	1=高表达, 0=低表达	0.260	0.105	6.132	<0.001	1.297	1.056~1.593
FOXL1 mRNA	1=高表达, 0=低表达	0.215	0.090	5.707	<0.001	1.240	1.039~1.479

### 3 讨 论

NSCLC 是临床上常见的肺部恶性肿瘤。NSCLC 患者的预后与转归往往是多种因素共同作用的结果。临床中发现,相同 TNM 分期的 NSCLC 患者,在进行相同的治疗方案后,常会出现不同的预后,可能与患者肿瘤异质性,患者营养免疫状态等因素有关<sup>[8]</sup>。因此,研究 NSCLC 的疾病机制,寻找能评估疾病预后的分子指标,有利于指导临床治疗。

LncRNA TRERNA1 是一种 LncRNA,能在表观遗传调控、转录及转录后水平调控、翻译水平调控参与基因的表达调控,在细胞增殖、细胞周期、凋亡、分化等过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。研究表明,室管膜瘤中 LncRNA TRERNA1 的高表达能够诱导肿瘤上皮间质转化的,促进癌细胞侵袭和转移,促进肿瘤的发生发展<sup>[10]</sup>。本研究中,NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1 表达上调,且在合并 TNM 分期ⅢA 期,淋巴结转移的癌组织升高更为显著,提示 LncRNA TRERNA1 可能参与 NSCLC 的肿瘤发生发展过程。既往有学者在 NSCLC 细胞系 A549 细胞中也证实 TRERNA1 表达显著上调,其可作为分子海绵,结合 miRNA-22-3p,上调转录因子 SP1 的表达,增强 NSCLC 细胞的增殖及放疗抵抗性<sup>[11]</sup>。本研究中,NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1 表达与侵袭转移相关基因表达有关。有研究报道,胃癌中 LncRNA TRERNA1 作为分子支架结合 homolog2 zeste 基因增强子,通过其启动子区域的 H3K27me3 表观沉默上皮间充质转化标志物 E-cad,促进癌细胞的侵袭和迁移<sup>[12]</sup>。此外,肝癌中 TRERNA1 能将 EHMT2 招募到 SNAI1 启动子区域,诱导 SNAI1 启动子的 H3K9 二甲基化修饰,增强 Snail 的表达,促进癌细胞上皮间质转化,导致肿瘤转移的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,LncRNA TRERNA1 高表达者预后较差,提示 LncRNA TRERNA1 的表达有助于反映 NSCLC 患者的预后。有研究者发现,沉默肺癌细胞中 TRERNA1 的表达能够降低细胞中  $\gamma$ -H2AX 水平,增强 NSCLC 细胞的放射敏感性,可能是改善 NSCLC 患者预后的治疗靶点<sup>[11]</sup>。此外,肝癌中 TRERNA1 还能作为内源性竞争性 RNA,结合 miRNA-22-3p,上调 NRAS 的表达,激活 RAS/Raf/MEK/ERK 信号通路,增强肝癌细胞的增殖,降低肿瘤对索拉非尼的敏感性,导致患者不良预后<sup>[14]</sup>。

FOXL1 属于插头盒转录因子家族成员,该家族成员具有个高度保守的 Forkhead 结构域,能够与

DNA 结合、转录活化和转录抑制等功能<sup>[15]</sup>。有研究表明,胶质瘤组织 FOXL1 表达上调,其能上调癌细胞代谢、增殖和分化相关基因的表达,可作为肿瘤预后评估及靶向治疗的潜在分子标志物<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,NSCLC 组织 FOXL1 表达升高,这与既往学者在非小细胞肺癌细胞系 A549 和 H1299 细胞中报道的结果一致<sup>[17]</sup>。NSCLC 组织 FOXL1 表达上调受 miRNA 的表达调控。有研究发现,NSCLC 组织和细胞中 miRNA-1471 表达下调,导致其下游直接靶点 FOXL1 mRNA 稳定性和蛋白表达增加,促进癌细胞 G1/S 期的进行,导致肿瘤恶性进展<sup>[18]</sup>。本研究中,FOXL1 mRNA 在 TNM 分期ⅢA 期,淋巴结转移的癌组织升高显著。既往研究显示,结直肠癌中 FOXL1 的表达上调能够激活 Wnt 信号传导通路,促进  $\beta$ -连环蛋白入核,诱导 N-cad 表达,促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[19]</sup>。本研究结果也证实,NSCLC 组织 FOXL1 mRNA 表达与侵袭转移相关基因表达有关,表明 FOXL1 可能通过促进 NSCLC 的侵袭和转移,导致肿瘤进展。研究表明,胆囊癌中 FOXL1 过表达能够稳定癌细胞线粒体的跨膜电位,抑制线粒体介导的细胞凋亡,同时上调癌细胞中 ZEB1 的表达,抑制 E-cad 的表达,促进癌细胞的侵袭和转移<sup>[20]</sup>。本研究中,FOXL1 mRNA 高表达的 NSCLC 患者预后较差,表明检测 FOXL1 的表达有助于评估 NSCLC 患者的预后。分析其原因,FOXL1 的高表达能够激活 Hedgehog 信号通路,促进肿瘤微环境中的免疫抑制性细胞,包括 M2 样肿瘤相关巨噬细胞、髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞浸润,促进肿瘤免疫逃逸,导致患者不良预后<sup>[21]</sup>。此外,FOXL1 的表达上调能够增强癌细胞 DU145 和 LNCaP 对放疗的抵抗性,增加前列腺癌患者早期复发风险<sup>[22]</sup>。

本研究结果显示,NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1 和 FOXL1 表达均显著上调,且二者呈正相关,这一发现与既往研究一致<sup>[22]</sup>,表明二者在 NSCLC 组织存在潜在的相互作用关系。有学者报道,NSCLC 细胞株中 LncRNA TRERNA1 的表达上调,其能与 FOXL1 启动子结合,上调 FOXL1 的表达,促进 G<sub>1</sub>/S 细胞周期的进行,促进 NSCLC 的恶性进展<sup>[23]</sup>。此外,TRERNA1 能够作为竞争性内源 RNA,吸附 miR-200 家族等抑癌性 miRNA,从而解除对 FOXL1 mRNA 的转录抑制,间接促进上皮间质转化,增强癌细胞的转移能力<sup>[14-19]</sup>。

综上所述, NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达上调, 与侵袭转移相关基因表达有关, 参与 NSCLC 的肿瘤进展, 是评估 NSCLC 预后的标志物。未来临床工作中可通过检测 NSCLC 组织 LncRNA TRERNA1、FOXL1 的表达, 有效识别高危不良预后患者, 为 NSCLC 的临床治疗及预后水平的改善提供新思路。本研究还存在部分局限性: 本研究纳入的患者行手术及常规辅助化疗后, 部分患者病情复发时, 因病情不同, 有部分患者选择了靶向治疗或其他治疗方式, 不同的治疗方式导致生存预后可能会受影响; 此外, 本研究是一项单一机构的回顾性研究, 所入组的患者大部分来自单中心, 未来有待进行多中心前瞻性临床使用, 进一步研究 LncRNA TRERNA1、FOXL1 表达的临床价值。

## 参考文献

- [1] DELA CRUZ C S, TANOUE L T, MATTHAY R A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2011, 32(4): 605-644.
- [2] SRIVASTAVA S, MOHANTY A, NAM A, et al. Chemokines and NSCLC: emerging role in prognosis, heterogeneity, and therapeutics[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 233-246.
- [3] 魏琳琳, 张娜, 郭红, 等. 缺氧反应长链非编码 RNA TRERNA1 对结肠癌侵袭转移能力的影响[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(5): 506-509.
- [4] QIAN Y, LI Y, GE Y, et al. Elevated LncRNA TRERNA1 correlated with activation of HIF-1 $\alpha$  predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2021, 227: 153612.
- [5] MIYASHITA N, HORIE M, SUZUKI H I, et al. FOXL1 regulates lung fibroblast function via multiple mechanisms [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(6): 831-842.
- [6] MIYASHITA N, SAITO A. Organ specificity and heterogeneity of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 10973.
- [7] WANG Y, YUAN T, HE L, et al. Melittin treatment suppressed malignant NSCLC progression through enhancing CTSB-mediated hyperautophagy[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117573.
- [8] 丰慧, 徐子涵, 聂玉辉, 等. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗预后评分在免疫联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌中的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(10): 677-680.
- [9] SONG W, FEI F, QIAO F, et al. ALKBH5-mediated N(6)-methyladenosine modification of TRERNA1 promotes DLBCL proliferation via p21 downregulation[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 25.
- [10] MALGULWAR P B, NAMBIARAJAN A, SINGH M, et al. Expression and clinical significance of translation regulatory long non-coding RNA 1 (TRERNA1) in ependymomas[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(3): 1975-1981.
- [11] ZHONG M, FANG Z, GUO W, et al. Translation regulatory long non-coding RNA 1 negatively regulates cell radiosensitivity via the miR-22-3p/SP1 axis in non-small cell lung cancer[J]. Clin Respir J, 2024, 18(1): e13734.
- [12] WU H, HU Y, LIU X, et al. LncRNA TRERNA1 function as an enhancer of SNAI1 promotes gastric cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 8: 291-299.
- [13] SONG W, GU Y, LU S, et al. LncRNA TRERNA1 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by dimethylating H3K9 in the CDH1 promoter region via the recruitment of the EHMT2/SNAI1 complex [J]. Cell Prolif, 2019, 52(4): e12621.
- [14] SONG W, ZHENG C, LIU M, et al. TRERNA1 upregulation mediated by HBx promotes sorafenib resistance and cell proliferation in HCC via targeting NRAS by sponging miR-22-3p[J]. Mol Ther, 2021, 29(8): 2601-2616.
- [15] KOLEV H M, TIAN Y, KIM M S, et al. A FoxL1-CreERT2A-tdTomato mouse labels subepithelial telocytes [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12(3): 1155-1158.
- [16] CHEN A, ZHONG L, LV J. FOXL1 overexpression is associated with poor outcome in patients with glioma[J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 751-757.
- [17] MU L, ZHAO H, ZHANG Y, et al. The role of neurotrophin-4/forkhead box L1 in the development of nonsmall-cell lung cancer[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 9078012.
- [18] SHI D, ZHANG K, LI G, et al. MiR-1471 protects the aggravation of non-small-cell lung carcinoma by targeting FOXL1[J]. Biofactors, 2020, 46(5): 734-742.
- [19] WU J, CHEN Z, LIU W, et al. MicroRNA-188-5p targeting Forkhead Box L1 promotes colorectal cancer progression via activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Oncol Res, 2022, 29(2): 119-128.
- [20] QIN Y, GONG W, ZHANG M, et al. Forkhead box L1 is frequently downregulated in gallbladder cancer and inhibits cell growth through apoptosis induction by mitochondrial dysfunction [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102084.
- [21] KATO M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers [J]. Clin Sci, 2019, 133(8): 953-970.
- [22] SEIFERT M, PEITZSCH C, GORODETSKA I, et al. Network-based analysis of prostate cancer cell lines reveals novel marker gene candidates associated with radioresistance and patient relapse [J]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(11): e1007460.
- [23] LUO D B, LV H B, SUN X H, et al. LncRNA TRERNA1 promotes malignant progression of NSCLC through targeting FOXL1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(3): 1233-1242.