

· 论 著 ·

宫颈癌患者癌组织中 lncRNA HOXA-AS2 表达对患者免疫指标水平和不良生存结局的影响*

徐 晶¹, 向圣友¹, 王 燕², 江 红^{3△}

1. 当阳市人民医院病理科, 湖北当阳 444100; 2. 湖北省妇幼保健院妇产科, 湖北武汉 430070;
3. 湖北文理学院附属医院/襄阳市中心医院妇产科, 湖北襄阳 441021

摘 要:目的 分析宫颈癌组织中长链非编码 RNA(lncRNA)HOXA 簇反义 RNA 2(HOXA-AS2)表达对患者免疫指标水平和预后的影响。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 5 月于当阳市人民医院确诊为宫颈癌的 95 例患者作为宫颈癌(CC)组, 同期 40 例子宫肌瘤患者作为对照组。比较两组组织(对照组为宫颈组织, CC 组为宫颈癌组织)及血清 HOXA-AS2 水平差异。采用 Pearson 相关分析 HOXA-AS2 与宫颈癌患者免疫指标水平的相关性。Cox 回归模型分析宫颈癌患者不良生存结局的影响因素。结果 与对照组比较, CC 组组织及血清 HOXA-AS2 水平均升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。CC 组患者 CD8⁺T 淋巴细胞百分比、自然杀伤细胞百分比、免疫抑制酸性蛋白(IAP)水平均高于对照组, 而 CD3⁺T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、CD4⁺T 淋巴细胞百分比均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。宫颈癌组织 HOXA-AS2 水平与 IAP、CD8⁺T 淋巴细胞百分比、自然杀伤细胞百分比呈正相关($r=0.617, 0.593, 0.528, P<0.05$), 与 CD3⁺T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺比值、CD4⁺T 淋巴细胞百分比呈负相关($r=-0.506, -0.539, -0.482, P<0.05$)。分化程度为低分化、发生淋巴结转移、FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ期及 HOXA-AS2 高表达是宫颈癌患者不良生存结局的危险因素($P<0.05$)。结论 HOXA-AS2 在宫颈癌中表达水平升高, 其与宫颈癌患者免疫指标水平密切相关, 是宫颈癌患者不良生存结局的危险因素。

关键词:宫颈癌; 长链非编码 RNA; HOXA 簇反义 RNA2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.015

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)13-1609-05

文献标志码:A

Impacts of lncRNA HOXA-AS2 expression in cervical cancer tissue on the immune index levels and poor survival outcomes*

XU Jing¹, XIANG Shengyou¹, WANG Yan², JIANG Hong^{3△}

1. Department of Pathology, Dangyang People's Hospital, Dangyang, Hubei 444100, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Maternal and Child Health Hospital,

Wuhan, Hubei 430070, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology,

Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences/Xiangyang

Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China

Abstract: Objective To analyze the influences of long non-coding RNA (lncRNA) HOXA cluster anti-sense RNA2 (HOXA-AS2) expression in cervical cancer tissue on the level of immune indexes and prognosis of patients. **Methods** A total of 95 patients diagnosed with cervical cancer in Dangyang People's Hospital from January 2016 to May 2017 were enrolled as the cervical cancer (CC) group, and 40 patients with uterine fibroids during the same period were enrolled as the control group. The expression levels of HOXA-AS2 in tissue (cervical tissue in control group, cervical cancer tissue in CC group) and serum were compared between the two groups. The correlation between HOXA-AS2 and immune indexes was analyzed by using Pearson correlation. The Cox regression model was used to explore the influencing factors of poor survival outcomes in patients with cervical cancer. **Results** Compared with the control group, the expression levels of HOXA-AS2 in the tissue and serum of the CC group were increased, and the difference was statistically significant ($P<$

* 基金项目:湖北省自然科学基金项目(WJ2017S006)。

作者简介:徐晶,女,主治医师,主要从事卵巢恶性肿瘤的相关研究。△ 通信作者, E-mail: dj_jianghong@126.com。

0.05). The percentage of CD8⁺ T lymphocytes, natural killer cells and level of immunosuppressive acidic protein (IAP) in the CC group were higher than those in the control group, while percentage of CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺/CD8⁺ ratio, and percentage of CD4⁺ T lymphocytes were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression level of HOXA-AS2 in cancer tissue was positively correlated with IAP level, percentage of CD8⁺ T lymphocytes and natural killer cells ($r=0.617, 0.593, 0.528, P<0.05$), and was negatively correlated with percentage of CD3⁺ T lymphocytes, CD4⁺/CD8⁺ ratio and percentage of CD4⁺ T lymphocytes ($r=-0.506, -0.539, -0.482, P<0.05$). Low differentiation, lymph node metastasis, FIGO stage III–IV and high expression of HOXA-AS2 were risk factors for poor survival outcomes in patients with cervical cancer ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of HOXA-AS2 is increased in cervical cancer, which is closely related to the level of immune indicators, and is the risk factors of the poor survival outcome of cervical cancer patients.

Key words: cervical cancer; long non-coding RNA; HOXA cluster antisense RNA 2; prognosis

宫颈癌是女性常见的妇科恶性肿瘤之一,是女性恶性肿瘤死亡的第四大原因,2020 年的全球新发病例、死亡病例分别为 604 127 例、341 831 例,占女性癌症相关死亡的 7.7%^[1]。尽管临床上宫颈癌手术、放疗、化疗等治疗技术取得较大进展,但患者 5 年生存率仍相对较低^[2]。此外,我国年轻女性宫颈癌患病率仍在持续增加,严重威胁女性生命健康^[3]。故分析宫颈癌发生、发展的分子机制,对于寻找有效治疗靶点,改善预后有重要意义。研究显示,长链非编码 RNA (lncRNA)可以在多个层面对基因表达进行调控,参与细胞生物学活动、免疫反应及耐药性产生等过程,与宫颈癌发生、发展及预后相关^[4]。近期发现,HOXA-AS2 在宫颈癌组织中表达上调,发挥促癌作用,沉默 HOXA-AS2 能够抑制肿瘤细胞增殖^[5]。基于此,本研究分析宫颈癌患者血清与癌组织中 HOXA-AS2 水平,探究癌组织 HOXA-AS2 表达与免疫指标、不良生存结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2017 年 5 月在当阳市人民医院确诊的 95 例宫颈癌患者纳入研究作为 CC 组,宫颈癌患者均符合宫颈癌相关诊断标准^[6];根据 FIGO 分期标准: I~II 期 56 例(58.95%), III~IV 期 39 例(41.05%);鳞癌 52 例(54.74%),腺癌 33 例(34.74%),鳞腺癌 10 例(10.53%);低分化 20 例(21.05%),中、高分化 75 例(78.95%);肿瘤最大径<3 cm 44 例(46.32%),≥3 cm 51 例(53.68%)。纳入标准:(1)年龄 20~65 岁,随访资料完整;(2)无妇科相关内分泌疾病史;(3)术前结合临床检查由两位副主任医师以上的病理老师阅片并明确诊断为宫颈癌,术后经病理及免疫组化检查确诊。排除标准:(1)病理诊断不明确者;(2)有损害机体免疫功能的手术史如淋巴结切除术等;(3)术前已经行放疗或化疗;(4)合并急慢性炎症;(5)伴其他恶性肿瘤;(6)术前合

并血液系统疾病;(7)随访时失联。另外,选取同期因子宫肌瘤行切除子宫的 40 例患者作为对照组,对照组与 CC 组一般资料比较见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较					
组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]
CC 组	95	43.68±8.15	22.90±2.42	19(20.00)	7(7.37)
对照组	95	44.02±7.96	22.53±2.78	26(27.37)	14(14.74)
<i>t</i> /χ ²		0.291	0.978	1.427	2.623
<i>P</i>		0.771	0.329	0.232	0.105

1.2 方法

1.2.1 标本收集 两组患者均在入院后次日采集空腹静脉血,一份离心后获得上层血清,另一份采用无菌肝素抗凝,贮存在-80℃;所有新鲜组织(对照组为宫颈组织,CC 组为宫颈癌组织)均由手术或活检获取,采用液氮研磨法得到粉末样品,同样贮存在-80℃备用。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测组织及血清中 HOXA-AS2 水平 取贮存的组织或血清样品,采用总 RNA 抽提试剂盒(货号:R1200)得到 RNA,然后在 Aurora-900 超微量分光光度计(创誉科技公司)上检测 RNA 浓度及质量;取 2 μg RNA 利用反转录试剂盒(货号:RP1105)得到 cDNA;取 cDNA 按照 2×SYBR Green PCR Mastermix(货号:SR1110)配制反应体系,将混合体系置于 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪中扩增。设置程序如下:热启动 95℃ 5 min;变性 95℃ 15 s,退火 60℃ 30 s,循环 40 次。试剂盒均由索莱宝公司提供。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 HOXA-AS2 的相对表达水平。引物序列设计见表 2。

1.2.3 免疫指标的检测 使用流式细胞仪(型号:NovoCyte Quanteon,安捷伦)检测 T 淋巴细胞亚群

(CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ T 淋巴细胞)、自然杀伤细胞(CD16⁺ CD56⁺);采用合肥莱尔生物公司的酶联免疫吸附试剂盒检测血清免疫抑制酸性蛋白(IAP)水平(货号:LE-H1551),按照说明书操作。

表 2 HOXA-AS2 及内参基因 GAPDH 引物序列	
基因	引物序列
HOXA-AS2	正向:5'-CCCCTAGGAAGAACCGATGA-3'
	反向:5'-TTTAGGCCTTCGACAGACAGC-3'
GAPDH	正向:5'-TGTTTCGTCATGGGTGTGAAC-3'
	反向:5'-ATGGCATGGACTGTGGTCAT-3'

1.3 随访 从宫颈癌患者接受治疗第 1 天开始,于 2022 年 5 月截止,以随访结束或患者死亡为终点事件。采用门诊随访、电话方式进行,记录患者生存状态、术后恢复情况等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验和配对 t 检验。计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Cox 回归模型进行预后影响因素分析。Pearson 相关分析癌组织 HOXA-AS2 与 CD8⁺ T 淋

巴细胞百分比及 IAP 等免疫指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间组织及血清中 HOXA-AS2 水平比较 CC 组组织及血清标本 HOXA-AS2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);CC 组组织与血清 HOXA-AS2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组间组织及血清中 HOXA-AS2 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	组织	血清	<i>t</i>	<i>P</i>
CC 组	95	1.80±0.30	1.73±0.26	1.719	0.087
对照组	40	1.09±0.11	1.15±0.18	1.799	0.076
<i>t</i>		14.536	12.858		
<i>P</i>		<0.001	<0.001		

2.2 两组免疫指标水平比较 与对照组相比,CC 组患者血清 IAP 水平、CD8⁺ T 淋巴细胞百分比、自然杀伤细胞百分比增高,而 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、CD4⁺ T 淋巴细胞百分比降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清免疫指标水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	IAP (mg/L)	CD3 ⁺ T 淋巴 细胞(%)	CD4 ⁺ T 淋巴 细胞(%)	CD8 ⁺ T 淋巴 细胞(%)	CD4 ⁺ / CD8 ⁺ 比值	自然杀伤细胞 (%)
CC 组	95	594.72±73.90	62.64±8.45	33.54±5.01	34.04±4.67	1.01±0.21	16.57±3.50
对照组	40	360.18±47.05	73.59±9.82	44.49±5.70	26.74±4.21	1.69±0.38	10.98±2.04
<i>t</i>		18.531	6.547	11.126	8.531	13.306	9.296
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 宫颈癌患者癌组织中 HOXA-AS2 表达水平与免疫指标的相关性 癌组织 HOXA-AS2 表达水平与 IAP、CD8⁺ T 淋巴细胞百分比、自然杀伤细胞百分比呈正相关(r 分别为 0.617、0.593、0.528, P 分别为 0.006、0.015、0.023),与 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值呈负相关(r 分别为 -0.506、-0.482、-0.539, P 分别为 0.014、0.028、0.009)。

2.4 宫颈癌患者生存预后的影响因素 随访 12~60 个月,中位随访时间 22 个月,共死亡 41 例。以患者死亡为因变量,将年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史、家族史、分化程度、病理类型、肿瘤最大径、淋巴结转移、FIGO 分期及 HOXA-AS2 表达水平作为自变量,纳入 Cox 模型进行单因素分析,并将结果中差异有统计学意义的变量引入 Cox 回归模型进行多因素分析,结果发现分化程度为低分化、发生淋巴结转移、FIGO 分

期为Ⅲ~Ⅳ期及 HOXA-AS2 高表达是导致患者死亡(不良生存结局)的危险因素($P < 0.05$)。见表 5~7。

表 5 变量赋值	
变量	赋值方式
年龄	连续变量
体重指数	连续变量
吸烟史	否=0,是=1
饮酒史	否=0,是=1
家族史	否=0,是=1
分化程度	低分化=0,中、高分化=1
病理类型	腺癌=0,鳞癌=1,鳞腺癌=2
肿瘤最大径	<3 cm=0,≥3 cm=1
发生淋巴结转移	否=0,是=1
FIGO 分期	I~Ⅱ期=0,Ⅲ~Ⅳ期=1
HOXA-AS2	连续变量

表 6Cox 单因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	0.071	0.128	0.311	0.577	1.074	0.836~1.380
体重指数	0.656	0.373	3.098	0.078	1.928	0.928~4.005
吸烟史	0.302	0.247	1.491	0.222	1.352	0.833~2.194
饮酒史	0.701	0.369	3.605	0.057	2.015	0.978~4.153
家族史	0.461	0.265	3.029	0.082	1.586	0.943~2.666
分化程度中、高分化	0.967	0.187	26.740	<0.001	2.630	1.823~3.794
病理类型	0.488	0.291	2.812	0.094	1.629	0.921~2.882
肿瘤最大径 ≥ 3 cm	0.453	0.702	0.416	0.519	1.573	0.397~6.227
发生淋巴结转移	0.952	0.308	9.562	0.002	2.592	1.417~4.740
FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期	0.606	0.190	10.190	0.001	1.834	1.264~2.662
HOXA-AS2	0.815	0.252	10.458	0.001	2.259	1.379~3.702

表 7Cox 多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
分化程度中、高分化	0.453	0.216	4.398	0.036	1.573	1.030~2.402
发生淋巴结转移	0.655	0.242	7.324	0.007	1.925	1.198~3.093
FIGO 分期Ⅲ~Ⅳ期	0.566	0.198	8.168	0.004	1.761	1.195~2.596
HOXA-AS2	0.856	0.267	10.281	0.001	2.354	1.395~3.973

3 讨 论

根据癌细胞类型,由宫颈外鳞状细胞引起的为鳞癌,占宫颈癌的 80%,由宫颈内腺细胞引起的为腺癌,占 10%~20%^[7-8]。中国女性约占全球女性的 1/5,加之人口结构、生育模式、年龄结构和生活方式转变,导致中国女性宫颈癌的发病率、死亡率呈现上升趋势^[9]。手术、放疗、化疗、抗血管生成药物、免疫疗法等已经应用于临床,但对于转移性或晚期宫颈癌治疗效果有限,预后仍较差。lncRNA 通过多种机制在肿瘤细胞异常增殖、迁移、上皮间充质转化(EMT)、耐药及血管生成等过程中发挥关键作用^[8]。此外,ln-cRNA 能够调控免疫反应相关基因表达,参与先天和适应性细胞类型(T 细胞、CD8⁺ T 细胞)的分化和功能调节^[10]。因此,探讨 lncRNA 与宫颈癌免疫指标和预后的相关性,有助于为该病的分子机制解析、靶向治疗以及化学耐药性提供新思路。

lncRNA 广泛表达于人体各器官中,不具备编码蛋白质能力,但能够通过表观遗传等调控靶基因表达,影响细胞信号通路,参与宫颈癌细胞的凋亡、EMT、耐药性产生等过程,影响宫颈癌预后^[11]。HOXA-AS2 基因长度为 1 048 个碱基,位于 HOXA 簇 HOXA3 和 HOXA4 之间的 7 号染色体,已有研究证实 HOXA-AS2 在肝癌、胆囊癌、膀胱癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌等中表达上调,具有促进肿瘤细胞增殖功能^[12]。例如,子宫内膜癌组织中 HOXA-AS2 表

达水平升高,上调的 HOXA-AS2 通过 miR-302C-3P 介导的 ZFX 促进了 I 型子宫内膜癌细胞侵袭、增殖,增加 S 期细胞比例^[13]。有研究报道,HOXA-AS2 能够调控 miR-509-3p 表达,导致 BTN3A1 水平增加,促进宫颈癌进展^[5]。另有学者发现,HOXA-AS2 通过调控 Notch 途径在宫颈癌发展中起促癌作用,抑制 HOXA-AS2 表达则显著抑制了宫颈癌细胞增殖、迁移^[2]。本研究中 HOXA-AS2 在 CC 组血清及癌组织中表达水平升高,说明 HOXA-AS2 在宫颈癌组织及血清中表达趋势具有一致性,HOXA-AS2 与宫颈癌密切相关。但 HOXA-AS2 在宫颈癌中的异常表达与免疫指标的关系及预后价值尚缺少研究探讨。ZHONG 等^[14]研究发现,HOXA-AS2 通过与 miR302-a 结合,促进 KDM2A/JAG1 表达,从而促进胶质瘤中 Treg 细胞增殖,增强免疫耐受性。免疫细胞可以通过影响肿瘤进展而成为免疫治疗和临床结局的影响因素,CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞可以通过 CXCL9-11/CXCR3 信号通路募集,从而通过一种旁分泌形式抑制肿瘤^[15]。本研究 CC 组血清 IAP 水平、CD8⁺ T 淋巴细胞百分比、自然杀伤细胞百分比增加,而 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著降低,与任晓红等^[16]研究一致;同时,癌组织 HOXA-AS2 表达水平与 CD8⁺ T 淋巴细胞百分比、IAP、自然杀伤细胞百分比呈正相关,与 CD3⁺ T 淋巴细胞百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值、

CD4⁺T 淋巴细胞百分比呈负相关,提示宫颈癌中 HOXA-AS2 的异常表达能够抑制 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞活化,但会促进 CD8⁺T 淋巴细胞活化。

HOXA-AS2 的高表达与多种恶性肿瘤如乳腺癌、视网膜母细胞瘤患者的不良预后密切相关。例如,关于急性髓系白血病研究显示,血浆 HOXA-AS2 水平在预后危险度分层高危者中表达上调,HOXA-AS2 表达水平 ≥ 3.54 是急性髓系白血病患者预后不良的危险因素^[17]。HOXA-AS2 在乳腺癌中表达上调,并与淋巴结转移、远处转移、TNM 分期和术后生存情况密切相关^[18]。平俐等^[19]发现,HOXA-AS2 高表达患者的 3 年总生存率低于低表达组,其高表达是视网膜母细胞瘤患儿预后不良的独立危险因素。为了进一步探讨 HOXA-AS2 在宫颈癌预后判断中的价值,本研究通过 Cox 风险模型分析宫颈癌患者不良生存结局的影响因素,发现癌组织 HOXA-AS2 高表达是不良生存结局的危险因素,因此 HOXA-AS2 有望成为宫颈癌患者不良生存结局预测的标志物。

综上所述,宫颈癌患者血清及癌组织中 HOXA-AS2 表达水平升高,与患者免疫指标水平存在相关性,而且是影响患者不良生存结局的危险因素。但本研究病例纳入来源单一、例数少,HOXA-AS2 与宫颈癌患者不良生存结局关系仍需要多中心大样本来进一步验证。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] WU Q, LU S, ZHANG L, et al. lncRNA HOXA-AS2 activates the notch pathway to promote cervical cancer cell proliferation and migration[J]. Reprod Sci, 2021, 28(10): 3000-3009.
- [3] 吴雪萍, 陈雪峰, 闫鼎鼎. 宫颈癌患者直系年轻女性家属 HPV 疫苗接种现状调查及相关因素分析[J]. 护士进修杂志, 2021, 36(14): 1339-1341.
- [4] 张丽, 罗晶, 张义晗, 等. 长链非编码 RNA 在宫颈癌中的表达及预后价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 15-22.
- [5] CHEN R, HE P. Long noncoding RNA HOXA-AS2 accelerates cervical cancer by the miR-509-3p/BTN3A1 axis[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(10): 1387-1396.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 1(8): 10.

- [7] WANG Q, VATTAI A, VILSMAIER T, et al. Immunogenomic identification for predicting the prognosis of cervical cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2442-2457.
- [8] YANG Q, ALHENDY A. The regulatory functions and the mechanisms of long non-coding rnas in cervical cancer [J]. Cells, 2022, 11(7): 1149-1168.
- [9] HE R, ZHU B, LIU J, et al. Women's cancers in China: a spatio-temporal epidemiology analysis[J]. BMC Womens Health, 2021, 21(1): 116-129.
- [10] SONG Y, NIE L, ZHANG Y T. LncRNAs specifically overexpressed in endocervical adenocarcinoma are associated with an unfavorable recurrence prognosis and the immune response[J]. PeerJ, 2021, 9(1): 1-13.
- [11] 吴茵, 赵兰静, 潘杰. 长链非编码 RNA 在宫颈癌发生发展及预后中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(10): 1278-1280.
- [12] ZHAO Z, XING Y, YANG F, et al. LncRNA HOXA-AS2 promotes oral squamous cell proliferation, migration, and invasion via upregulating EZH2 as an oncogene[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20(1): 1-11.
- [13] SONG N, ZHANG Y, KONG F, et al. HOXA-AS2 promotes type I endometrial carcinoma via miRNA-302c-3p-mediated regulation of ZFX[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1): 359-371.
- [14] ZHONG C, TAO B, LI X, et al. HOXA-AS2 contributes to regulatory T cell proliferation and immune tolerance in glioma through the miR-302a/KDM2A/JAG1 axis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 160-171.
- [15] KONG W, ZHAO G, CHEN H, et al. Analysis of therapeutic targets and prognostic biomarkers of CXC chemokines in cervical cancer microenvironment[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 399-413.
- [16] 任晓红, 杨文婷, 郑鹏生. 宫颈癌患者癌组织中 CD49f 的表达量及其对免疫指标水平和不良生存结局的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(22): 2934-2938.
- [17] 单芹, 泮燕, 费海荣, 等. 急性髓系白血病患者血浆 lncRNA 同源盒基因 A-反义链 2 和 miR-124-3p 表达及其与预后的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(2): 116-120.
- [18] FANG Y, WANG J, WU F, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 promotes proliferation and invasion of breast cancer by acting as a miR-520c-3p sponge[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 46090-46103.
- [19] 平俐, 盛小红, 辛向阳. lncRNA HOXA-AS2 在视网膜母细胞瘤中的预后价值[J]. 临床眼科杂志, 2020, 28(4): 303-307.