

• 论 著 •

宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 的表达及其意义^{*}

朱慧婧¹, 张 敏¹, 张小霞¹, 顾益凤¹, 鞠少卿^{2△}, 顾建美^{1▲}

1. 南通大学附属肿瘤医院检验科, 江苏南通 226361; 2. 南通大学附属医院检验科, 江苏南通 226006

摘 要:目的 探讨血清长链非编码 RNA(lncRNA)XIST 在宫颈癌辅助诊断中应用的可能性。方法 选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月南通大学附属肿瘤医院的 92 例初诊宫颈癌患者, 60 例宫颈上皮内瘤变(CIN)患者, 38 例子宫良性病变(子宫肌瘤、宫颈炎)患者及 54 例体检健康者作为研究对象。分别用化学发光法和实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测各组标本血清糖类抗原 125(CA125)、人鳞状细胞癌相关抗原(SCCAg)水平和血清 lncRNA XIST 相对表达水平并进行方法学评价。分析血清 lncRNA XIST 相对表达水平与临床病理参数间的关系, 并用受试者工作特征曲线评价血清 lncRNA XIST、CA125、SCCAg 单独与联合检测的诊断效能。**结果** 宫颈癌组、CIN 组、良性病变组血清 lncRNA XIST 相对表达水平高于对照组($P<0.01$); 宫颈癌组血清 lncRNA XIST 相对表达水平高于 CIN 组及良性病变组($P<0.01$); CIN 组与良性病变组血清 lncRNA XIST 相对表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同年龄、绝经状态、肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$), 不同肿瘤最大径宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。lncRNA XIST 鉴别宫颈癌患者与健康者的曲线下面积大于 CA125、SCCAg 单项检测, 且其灵敏度达 90.21%, 优于 SCCAg、CA125 单项检测, 两两联合和三者联合时灵敏度均得到提高, 三者联合时最高达 98.91%。宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 水平均无相关性($P>0.05$)。**结论** 血清 lncRNA XIST 可以作为一种新的生物学标志物, 用于宫颈癌的早期筛查; 其相对表达水平可作为宫颈癌与 CIN 及子宫良性病变的辅助鉴别指标。

关键词:长链非编码 RNA XIST; 宫颈癌; 实时荧光定量 PCR; 辅助诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.17.008

中图法分类号:R737.3

文章编号:1673-4130(2023)17-2086-06

文献标志码:A

Expression and significance of serum lncRNA XIST in patients with cervical cancer^{*}

ZHU Huijing¹, ZHANG Min¹, ZHANG Xiaoxia¹, GU Yifeng¹, JU Shaoqing^{2△}, GU Jianmei^{1▲}

1. Department of Clinical Laboratory, Tumor Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu 226361, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226006, China

Abstract:Objective To explore the possibility of serum long non-coding RNA (lncRNA) XIST in the auxiliary diagnosis of cervical cancer. **Methods** Totally 92 patients with initially diagnosed cervical cancer, 60 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 38 patients with benign uterine diseases (uterine fibroid and cervicitis) and 54 healthy people from Tumor Hospital Affiliated to Nantong University from December 2018 to December 2019 were included. Chemiluminescence and real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) were used to detect the levels of serum carbohydrate antigen 125 (CA125), human squamous cell carcinoma associated antigen (SCCAg) and the relative expression level of serum lncRNA XIST in each group and then the methodological evaluations were conducted. The relationship of lncRNA XIST and clinicopathological parameters was studied. Diagnostic performance of serum lncRNA XIST, CA125 and SCCAg alone and combined detection was evaluated by receiver operating characteristic curve. **Results** The relative expression level of lncRNA XIST in cervical cancer group, CIN group and benign lesion group were higher than that in the control group ($P<0.01$). The relative expression level of lncRNA XIST in cervical cancer group were higher than those in CIN group and benign lesion group ($P<0.01$). However, the relative expression level of lncRNA XIST in CIN group and benign lesion group were not significantly different ($P>0.05$). Different age, menopause status, tumor FIGO stage, lymph node metastasis in cervical cancer patients, the relative expression level of lncRNA XIST compared with statistical significance ($P<0.05$), different tumor maximum diameter in cervical cancer patients, the relative expression level of lncRNA XIST compared with statistical significance ($P>0.05$). lncRNA XIST鉴别宫颈癌患者与健康者的曲线下面积大于 CA125、SCCAg 单项检测, 且其灵敏度达 90.21%, 优于 SCCAg、CA125 单项检测, 两两联合和三者联合时灵敏度均得到提高, 三者联合时最高达 98.91%。宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 水平均无相关性($P>0.05$)。 **Conclusion** Serum lncRNA XIST can be used as a new biological marker for the early screening of cervical cancer; its relative expression level can be used as an auxiliary differentiation index for cervical cancer and CIN and benign uterine diseases.

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81271920,81871720)。

作者简介:朱慧婧,女,主管技师,主要从事肿瘤分子诊断方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:jsq814@hotmail.com。 ▲ 共同通信作者,E-mail:gujianmei2010@163.com。

cRNA XIST in CIN group and benign lesion group showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the relative expression levels of lncRNA XIST in serum of cervical cancer patients with different ages, menopausal status, tumor FIGO staging, and lymph node metastasis ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the relative expression level of lncRNA XIST in serum of cervical cancer patients with different maximum diameter of tumor ($P > 0.05$). The area under the curve of lncRNA XIST in distinguishing cervical cancer patients from healthy people was greater than that of single detection of CA125 and SCCAg, and its sensitivity reached 90.21%, which was better than that of single detection of SCCAg and CA125. The sensitivity was improved when combined with two or three indicators, with the highest sensitivity reaching 98.91% when combined with the three indicators. The relative expression level of lncRNA XIST in serum of cervical cancer patients was not correlated with the levels of CA125 and SCCAg ($P > 0.05$). **Conclusion** LncRNA XIST could be served as a new biomarker for early screening of cervical cancer. The relative expression level of lncRNA XIST could serve as an auxiliary differential indicator for cervical cancer, CIN, and benign uterine lesions.

Key words: long non-coding RNA XIST; cervical cancer; real time fluorescence quantitative PCR; auxiliary diagnosis

宫颈癌(CC)一直危害着女性的健康,是全世界女性最致命的恶性肿瘤^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)持续感染宫颈区域,侵及黏膜鳞状上皮细胞,病变由宫颈上皮内瘤变(CIN) I 至 CIN III 逐渐发展,最终突破基底膜,发展为侵袭性 CC^[2]。虽然 HPV 疫苗的开发和应用减轻了该疾病在全球一定范围内的负担,但在许多国家和地区,特别是在疫苗覆盖率较低的发展中国家,它依旧是一个重大的公共卫生问题^[3-5]。在中国,CC 的发病率以 2%~3% 的速度增加,并且越来越年轻化,每年新增的病例占全球新增病例的 1/3 左右^[6]。长链非编码 RNA(lncRNA)长度大于 200 nt,因为缺少重要的开放读码框架^[7],从而不具备蛋白质编码的功能。LncRNA 已被证明在基因表达中具有重要的调控作用^[8]。既往研究表明,lncRNA 与 CC 存在着一定的病理联系^[9]。而且,有证据表明 lncRNA 可能为 CC 的治疗提供新方法^[10]。LncRNA 可直接在血浆或血清标本中检出,并具有高灵敏度、高特异度、简单快速、微创等优点,这也为其用于临床研究,作为一种新型生物学标志物和治疗靶点提供了可能性。LncRNA XIST 是哺乳动物中发现的第 1 个 lncRNA^[11],以前关于 lncRNA XIST 的研究多集中在发育胚胎中启动激活的作用上,后来研究发现 lncRNA XIST 表达不当被认为是肿瘤发生的潜在机制,这可能与异染色质稳定性改变导致的基因表达变化有关^[12]。LncRNA XIST 已被广泛应用于多种高发肿瘤的研究中。在结直肠癌中,YANG 等^[13]发现 lncRNA XIST 通过调控 miR-93-5p/HIF-1A/AXL 信号通路促进结直肠癌的发生。SHI 等^[14]发现,lncRNA XIST 通过海绵 miR-148a-3p 的相互作用,促进喉部鳞状细胞癌的进展。TIAN 等^[15]发现,黑色素瘤组织和细胞中 lncRNA XIST 相对表达水平升高,

lncRNA XIST 可作为 miR-139-5p 的分子海绵发挥促癌作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月南通大学附属肿瘤医院的 92 例初诊 CC 患者作为 CC 组,年龄 28~86 岁,平均 (48.5 ± 3.5) 岁;60 例 CIN 患者作为 CIN 组,年龄 29~74 岁,平均 (48.0 ± 4.5) 岁;38 例子宫良性病变患者(包括子宫肌瘤和宫颈炎)作为良性病变组,年龄 30~56 岁,平均 (43.5 ± 13.5) 岁;54 例体检健康者作为对照组,年龄 28~74 岁,平均 (54.0 ± 5.0) 岁。各组年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。CC 及 CIN 患者均经细胞学或病理组织学证实,入院前无任何手术及治疗。本研究经南通大学附属肿瘤医院伦理委员会许可,所有受试者均获知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及血清总 RNA 的提取 真空管采集各研究对象空腹静脉血 5 mL,自然凝固后 3 400 r/min 离心 10 min,吸取上层血清于 RNase-free EP 管内,唯一标识编号于一 80 ℃ 冰箱保存。使用北京 BioTake 有限公司提供的提取试剂盒从 300 μL 血清中提取总 RNA,其纯度由美国 Thermo Fisher 公司的微量分光光度计检测,检测合格后逆转录为 cDNA。

1.2.2 血清总 RNA 逆转录为互补 cDNA 使用美国 Thermo Fisher 公司提供的逆转录试剂盒,按使用说明将总 RNA 逆转录为互补 cDNA。逆转录反应体系:11 μL 总 RNA,5 × RT buffer 4 μL, dNTP 2 μL, OligoDT primer 1 μL, Ribolock Rnase Inhibitor 1 μL, Reverse Transcriptase 1 μL, 总共 20 μL。设置逆转录反应程序:42 ℃ 60 min, 70 ℃ 5 min, 4 ℃ ∞, 上机逆转录停止后取出,可放于一 20 ℃ 待用。

1.2.3 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 qRT-PCR 反包包括 SYBR Green I Master mix(Rox)10 μ L,cDNA 3 μ L,上游引物和下游引物各 0.5 μ L,无核酸酶水 6 μ L 共 20 μ L。18S 作为内参照,整个过程都需要避光,lncRNA XIST 分子和 18S 内参各做 3 个复孔。引物序列见表 1。反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min;95 $^{\circ}$ C 15 s;60 $^{\circ}$ C 30 s;72 $^{\circ}$ C 30 s;45 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 lncRNA XIST 的相对表达水平。SYBR Green I 染料来自南京诺唯赞生物科技有限公司,lncRNA XIST 引物和 18S 引物分别由广州锐博生物科技和上海生工生物工程股份有限公司提供。qRT-PCR 扩增仪 7500 来自美国 ABI 公司。

表 1 引物序列	
基因	引物序列(5'-3')
lncRNA XIST	F:GCTTAGGGCTAGTCGTTTGTG
	R:GATACAACAATCACGCAAAGCTC
18S	F:CGGCTACCACATCCAAGGAA
	R:GCTGGAATTACCGCGGCT

注:F 为正向引物;R 为反向引物。

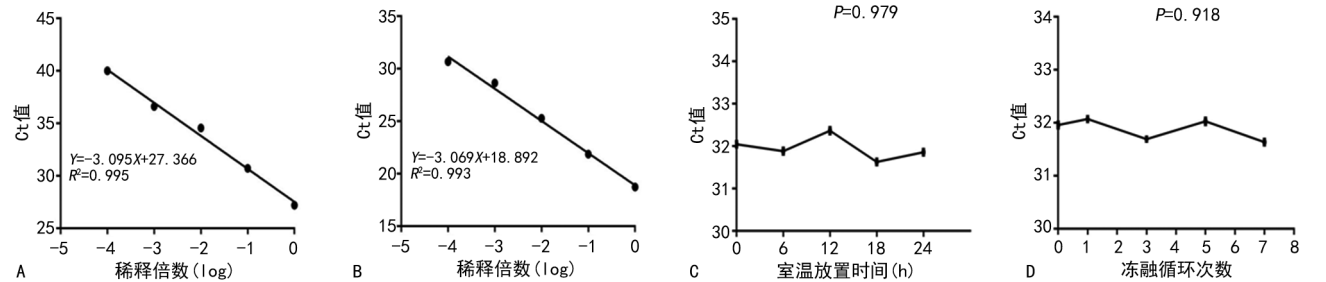
1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件、Graphpad Prism7 绘图软件进行数据处理及统计分析。各实验组血清中 lncRNA XIST 相对表达水平用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示;两两比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验,多个独立样本之间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。相关性分析采用非参数 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各检测指

标在 CC 辅助诊断中的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

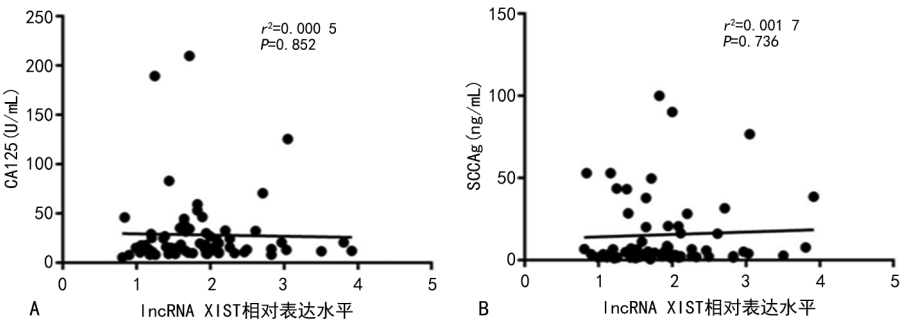
2.1 线性范围 取 CC 组 3 份混合血清的 cDNA 标本,将其按照(1、10、100、1 000、10 000)倍数进行梯度稀释,并对 lncRNA XIST 分子与 18S 分别进行 qRT-PCR 检测。根据测定的 C_t 值和稀释倍数之间的关系绘制标准曲线,并计算其扩增效率。横坐标为稀释倍数(log),纵坐标为所测得的 C_t 值,所得线性方程为: $Y=-3.095X+27.366$,扩增效率 $E=1.10(E=10^{-1/\text{slope}-1})$,相关系数 $R^2=0.995$ 。18S 的方程为: $Y=-3.069X+18.892$,扩增效率 $E=1.12(E=10^{-1/\text{slope}-1})$,相关系数 $R^2=0.993$ 。梯度稀释后 qRT-PCR 检测血清 lncRNA XIST 与 18S 的扩增曲线(见图 1A、1B)。说明该方法线性良好,qRT-PCR 可用于检测不同浓度的血清 lncRNA XIST 相对表达水平。取 6 份健康血清混合后分装在 EP 管内,取出 5 份分别置于室温下 0、6、12、18、24 h,另外 5 份-80 $^{\circ}$ C 冷冻,解冻 0、1、3、5、7 次,检测 lncRNA XIST 相对表达水平,结果见图 1C、1D。lncRNA XIST 在不同室温放置时间及不同冻融循环次数环境下保持稳定,结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 的相关性 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125($P=0.736,r^2<0.0017$)、SCCAg($P=0.852,r^2=0.0005$)均无相关性($P>0.05$)。见图 2。



注:A、B 为梯度稀释后 qRT-PCR 检测血清 lncRNA XIST 与 18S 的扩增曲线;C、D 为 lncRNA XIST 在不同室温放置时间及不同冻融循环次数环境的相对表达水平。

图 1 qRT-PCR 检测血清 lncRNA XIST 及 18S 相对表达水平



注:A、B 分别为 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 的相关性散点图。

图 2 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 的相关性

2.3 各组血清 lncRNA XIST 相对表达水平比较

CC、CIN、子宫良性病变患者和健康者血清 lncRNA XIST 相对表达水平分别为 1.840(1.389, 2.095)、1.543(1.143, 1.857)、1.336(0.998, 1.818)、1.000(0.852, 1.101)。其中 CC 组、CIN 组、良性病变组 lncRNA XIST 相对表达水平高于对照组($P<0.01$)；CC 组 lncRNA XIST 相对表达水平高于 CIN 组及良性病变组($P<0.01$)；CIN 组与良性病变组 lncRNA XIST 相对表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

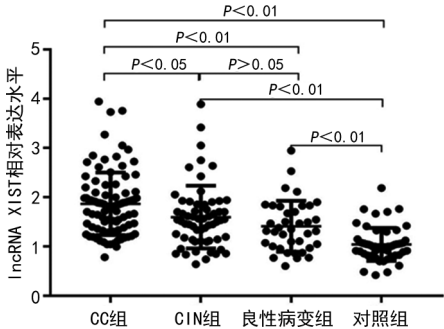


图 3 血清 lncRNA XIST 在 CC、CIN、良性病变及对照组中的相对表达水平

2.4 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与临床病理参数间的关系

不同年龄、绝经状态、肿瘤 FIGO 分期、淋巴结转移 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平差异有统计学意义($P<0.05$)，不同肿瘤最大径 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平与临床病理参数的关系[M(P ₂₅ , P ₇₅)]				
临床病理参数	n	lncRNA XIST 相对表达水平	U	P
年龄(岁)			737.0	0.013
≤60	49	1.670(1.262, 1.939)		
>60	43	1.892(1.591, 2.427)		
绝经与否			543.5	0.024
是	69	1.879(1.505, 2.298)		
否	23	1.548(1.197, 1.945)		
肿瘤最大径(cm)			935.5	0.369
<4	50	1.835(1.411, 1.986)		
≥4	42	1.853(1.420, 2.238)		
FIGO 分期(期)			588.0	0.029
I+II	67	1.770(1.324, 1.986)		
III+IV	25	1.945(1.647, 2.615)		
淋巴结转移			555.0	0.032
有	29	1.945(1.670, 2.522)		
无	63	1.761(1.324, 1.993)		

2.5 ROC 曲线分析

鉴别 CC 患者与健康者的 ROC 曲线分析结果显示,当 lncRNA XIST 相对表达

水平以 1.158 为最佳截断值时,其曲线下面积(AUC)为 0.910(95%CI:0.861~0.960);SCCAg 以 2.250 ng/mL 为最佳截断值时,其 AUC 为 0.882(95%CI:0.829~0.936);CA125 以 23.315 U/mL 为最佳截断值时,其 AUC 为 0.698(95%CI:0.613~0.782),lncRNA XIST 鉴别 CC 患者与健康者的 AUC 最大,说明其鉴别 CC 患者与健康者的诊断效能最好,见图 4。通过 ROC 曲线得到的最佳截断值,分别计算 lncRNA XIST、SCCAg、CA125 单独及联合检测的灵敏度、特异度、准确度、阳性及阴性预测值,结果显示,lncRNA XIST 鉴别 CC 患者与健康者的灵敏度达 90.21%,优于 SCCAg 与 CA125 单项检测,两两联合和三者联合时灵敏度均得到提高,三者联合时最高达 98.91%。见表 3。

鉴别 CC 患者与 CIN 及子宫良性病变患者的 ROC 曲线分析结果显示,当 lncRNA XIST 相对表达水平以 1.859 为最佳截断值时,其 AUC 为 0.675(95%CI:0.600~0.751);SCCAg 以 2.95 ng/mL 为最佳截断值时,其 AUC 为 0.826(95%CI:0.769~0.884);CA125 以 23.76 U/mL 为最佳截断值时,其 AUC 为 0.567(95%CI:0.485~0.649),结果表明,lncRNA XIST 的 AUC 低于 SCCAg,但高于 CA125,见图 5。鉴别 CC 患者与 CIN 及子宫良性病变患者时,3 个指标检测灵敏度都不是很高,但三者联合检测灵敏度得到大幅度提高,达到 90.22%,见表 4。

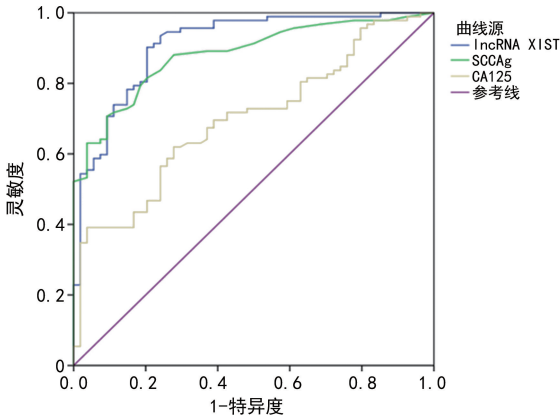


图 4 鉴别 CC 患者与健康者的 ROC 曲线

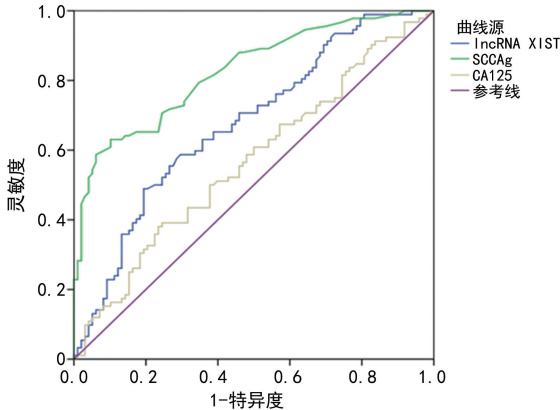


图 5 鉴别 CC 患者与 CIN 及子宫良性病变患者的 ROC 曲线

表 3 各指标鉴别 CC 患者与健康者的诊断效能

分子标志物	灵敏度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	特异度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	准确度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	阳性预测值 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	阴性预测值 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	约登指数 (%)
lncRNA XIST	90.21(83/92)	79.63(43/54)	86.30(126/146)	88.30(83/94)	82.69(43/52)	69.84
SCCAg	70.65(65/92)	90.74(49/54)	78.08(114/146)	92.86(65/70)	64.47(49/76)	61.39
CA125	39.13(36/92)	96.30(52/54)	60.27(88/146)	94.74(36/38)	48.15(52/108)	35.43
lncRNA XIST+SCCAg	97.83(90/92)	74.07(40/54)	89.04(130/146)	86.54(90/104)	95.24(40/42)	71.90
lncRNA XIST+CA125	94.57(87/92)	75.93(41/54)	87.67(128/146)	87.00(87/100)	89.13(41/46)	69.87
SCCAg+CA125	77.17(71/92)	87.03(47/54)	80.82(118/146)	91.02(71/78)	69.12(47/68)	64.20
3 项指标联合	98.91(91/92)	74.07(40/54)	89.73(131/146)	86.67(91/105)	97.56(40/41)	72.98

表 4 各指标鉴别 CC 患者与 CIN 及子宫良性病变患者的诊断效能

分子标志物	灵敏度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	特异度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	准确度 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	阳性预测值 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	阴性预测值 [%(<i>n</i> / <i>n</i>)]	约登指数(%)
lncRNA XIST	48.91(45/92)	80.60(79/98)	65.26(124/190)	70.31(45/64)	62.70(79/126)	29.51
SCCAg	63.00(58/92)	89.80(88/98)	76.84(146/190)	85.29(58/68)	72.13(88/122)	52.80
CA125	39.13(36/92)	75.51(74/98)	57.89(110/190)	60.00(36/60)	56.92(74/130)	14.64
lncRNA XIST+SCCAg	81.52(75/92)	72.45(71/98)	76.84(146/190)	73.53(75/102)	80.68(71/88)	53.97
lncRNA XIST+CA125	68.48(63/92)	60.20(59/98)	64.21(122/190)	61.76(63/102)	67.05(59/88)	28.68
SCCAg+CA125	77.17(71/92)	67.35(66/98)	72.11(137/190)	68.93(71/103)	75.86(66/87)	44.52
3 项指标联合	90.22(83/92)	56.12(55/98)	72.63(138/190)	65.87(83/126)	85.94(55/64)	46.34

3 讨 论

有报道显示,早期 CC 患者治愈率很高,可达到 80%,甚至 90%,而晚期患者的治愈率仅为 60%^[16]。因此做好 CC 的早期诊断及治疗对患者的长期生存极其重要。HPV 和薄层液基细胞学(TCT)检查作为临床常用的 CC 早期筛查项目,存在很多影响因素。TCT 检查是一种形态学检查,其最终的诊断结果不仅与取样质量、制片技术有关,还受阅片医师水平等因素的影响。而 HPV 的感染阳性率虽然很高,但很多人是一过性感染,自身免疫系统可以将其清除,还有很多患者因开始只表现为宫颈炎的症状而容易被临床漏诊。临床传统用于 CC 辅助诊断的肿瘤标志物为 CA125 和 SCCAg,但其灵敏度和特异度不高,因此迫切需要探索更加高效的生物学标志物用于 CC 的早期筛查。

有研究发现,lncRNA 是人类癌症中有前途的生物学靶点^[17]。LncRNA 的失调与癌症发生发展有关^[18],QI 等^[19]研究发现,lncRNA 的失调与 CC 的发生发展有关。LncRNA XIST 是研究较多的长链分子,从 TCGA 数据库中得知 lncRNA XIST 在 CC 中的突变频率很高。有研究证明,CC 及 CIN 发生的主要原因是高危型 HPV 的持续感染,但它并不是 CC 发生的唯一因素,基因改变更是 CC 发生发展重要的影响因素^[20]。因此,本研究推测 lncRNA XIST 的变化可能与 CC 密切相关。

CC 在分子水平上的相关研究引起了很多学者的关注,本研究结果发现,CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平升高,与 LIU 等^[21]在 CC 组织中的研究结果一致。CC 患者血清 lncRNA XIST 相对表达水平高于 CIN、子宫良性病变患者及健康者,表明血清 lncRNA XIST 对 CC 辅助诊断有一定意义。本研究根据测定的 Ct 值和稀释倍数绘制的标准曲线显示该分子检测范围宽;在不同环境下 lncRNA XIST 相对表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),说明该分子稳定性好;ROC 曲线结果显示,lncRNA XIST 鉴别 CC 患者与健康者的 AUC 达到 0.910,说明其诊断效能较好,且其灵敏度高于其他两个指标,联合检测时灵敏度得到提高,达到 98.91%。LncRNA XIST 鉴别 CC 患者及 CIN 与子宫良性病变患者的 AUC 为 0.675,低于 SCCAg,三者单独检测灵敏度均不高,但联合检测时灵敏度得到大幅提高,达到 90.22%,提示三者联合检测有助于 CC 与 CIN 及子宫良性病变的辅助诊断。LncRNA XIST 相对表达水平与 CA125、SCCAg 水平均无相关性,表明其可用于 CC 患者的独立检测。血清学检测因其取材方便、创伤小,适用于大多数的临床检测项目,因此具有更广阔的应用前景。本研究发现,lncRNA XIST 与 CC 患者的 FIGO 分期及淋巴结转移有关,笔者猜测 lncRNA XIST 参与癌细胞的迁移、生长和侵袭,并影响癌症的发生和发展,这与 CHEN 等^[22]在 CC 组织中发现 lncRNA

XIST 通过 miR-140-5p 和 ORC1 促进 CC 的进展研究结果一致。CIN 与子宫良性病变患者 lncRNA XIST 相对表达水平低于 CC 患者,但高于健康者,表明 lncRNA XIST 对 CIN 与子宫良性病变也有一定的诊断价值。

综上所述,血清 lncRNA XIST 有望成为 CC 新的辅助诊断标志物,并可作为鉴别 CC 与 CIN 及子宫良性病变的辅助指标。然而,lncRNA XIST 在 CC 发展中的作用机制有待进一步深入研究。

参考文献

[1] TIAN J, CHENG L, KONG E, et al. Linc00958/miR-185-5p/RSF-1 modulates cisplatin resistance and angiogenesis through AKT1/GSK3 β /VEGFA pathway in cervical cancer[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1):132.

[2] HE H, PAN Q, PAN J, et al. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CINI/II/III lesions and cervical cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7):e23257.

[3] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. *Lancet Global Health*, 2020, 8:e191-e203.

[4] LIN R R, LI X Y, WENG Q H, et al. A study on UH-PLC-MS/MS analyses of DNA and RNA oxidative damage metabolites in patients with cervical carcinoma; 8-oxoG in urine as a potential biomarker of cervical carcinoma[J]. *Heliyon*, 2022, 8(4):e09321.

[5] OBOL J H, HARRISON R, LIN S, et al. Perceptions of key informants on the provision of cervical cancer prevention and control programme in Uganda: implication for cervical cancer policy[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1):1396.

[6] LIU C D, ZHANG Y, LIANG S H, et al. Aldehyde dehydrogenase 1, a target of miR-222, is expressed at elevated levels in cervical cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):1673-1680.

[7] CHEN S, ZHANG C, FENG, M. Prognostic value of lncRNA HOTAIR in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15:76-83.

[8] YANG Q, Al-HENDY A. The regulatory functions and the mechanisms of long non-coding RNAs in cervical cancer[J]. *Cells*, 2022, 11(7):1149.

[9] LU M M, GAO Q, WANG Y F, et al. LINC00511 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-497-5p/MAPK1 axis[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(11/12):800-811.

[10] WANG Q, YAN S P, CHU D X, et al. Silencing of long non-coding RNA RP1-93H18.6 Acts as a tumor suppressor in cervical cancer through the blockade of the PI3K/Akt axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19:304-317.

[11] BROWN C J, HENDRICH B D, RUPERT J L, et al. The human XIST gene: analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus[J]. *Cell*, 1992, 71(3):527-542.

[12] LIU Y, WANG L, ZHENG P. X-linked tumor suppressors: perplexing inheritance, a unique therapeutic opportunity[J]. *Trends Genet*, 2010, 26(6):260-265.

[13] YANG L G, CAO M Z, ZHANG J, et al. LncRNA XIST modulates HIF-1A/AXL signaling pathway by inhibiting miR-93-5p in colorectal cancer[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(4):e1112.

[14] SHI J F, TAN S L, SONG L M, et al. LncRNA XIST knock-down suppresses the malignancy of human nasopharyngeal carcinoma through XIST/miRNA-148a-3p/ADAM17 pathway in vitro and in vivo[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109620.

[15] TIAN K, SUN D, CHEN M, et al. Long Noncoding RNA X-inactive specific transcript facilitates cellular functions in melanoma via miR-139-5p/ROCK1 pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:1277-1287.

[16] LIM M C, LEE M, SHIM S H, et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(3):e22.

[17] LIU Z H, LUO S K, WU M Q, et al. LncRNA GHET1 promotes cervical cancer progression through regulating AKT/mTOR and Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. *Bioscience Rep*, 2020, 40(1):BSR20191265.

[18] SHI Y, LIU M, HUANG Y, et al. Promotion of cell autophagy and apoptosis in cervical cancer by inhibition of long noncoding RNA LINC00511 via transcription factor RXRA-regulated PLD1 [J]. *J Cellul Physiol*, 2020, 235(10):6592-6604.

[19] QI H, LU L, WANG L. Long noncoding RNA ST7-AS1 upregulates TRPM7 expression by sponging microRNA-543 to promote cervical cancer progression[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:7257-7269.

[20] KAVALCI E, ONDER A U, BRUSGAARD K, et al. Identification of genetic biomarkers in urine for early detection of prostate cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1):100616.

[21] LIU X J, XIE S S, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA XIST contributes to cervical cancer development through targeting miR-889-3p/SIX1 axis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(9):640-649.

[22] CHEN X, XIONG D S, YE LY, et al. Up-regulated lncRNA XIST contributes to progression of cervical cancer via regulating miR-140-5p and ORC1[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:45.