

• 论 著 •

血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 与上皮性卵巢癌患者临床病理特征、血清细胞凋亡分子和预后不良的关系研究*

申旭霞¹, 赵超芬¹, 袁 丽¹, 张光杰¹, 李 兰^{2△}

成都市第五人民医院:1. 检验科;2. 妇科, 四川成都 611130

摘要:目的 探讨血清长链非编码核糖核酸(lncRNA)中的赖氨酰氧化酶样 1(LOXL1-AS1)、肺腺癌转移性相关转录本 1(MALAT1)与上皮性卵巢癌(EOC)患者临床病理特征、血清细胞凋亡分子和预后不良的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的 EOC 患者 68 例作为 EOC 组,另选取 70 例卵巢良性肿瘤患者作为良性组,选取同期体检健康者 60 例作为对照组;对比 3 组患者血清中 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达水平,以 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平中位值(1.90、1.38)分别将 EOC 患者分为 lncRNA LOXL1-AS1 低表达组(34 例)和 lncRNA LOXL1-AS1 高表达组(34 例),以及 lncRNA MALAT1 低表达组(33 例)和 lncRNA MALAT1 高表达组(35 例),对比 EOC 患者各表达组的临床病理特征、血清细胞凋亡分子[B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、生存素(Survivin)、B 细胞 CLI/淋巴瘤 2 关联凋亡基因 1(Bag-1)]水平,并采用 Pearson 相关性分析法探讨其相关性;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 EOC 患者各表达组的预后差异,多因素 Cox 分析 EOC 患者的预后不良的影响因素。结果 3 组血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1、Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平从高到低依次为 EOC 组、良性组、对照组($P < 0.05$);血清 Bax 水平从低到高依次为 EOC 组、良性组、对照组($P < 0.05$)。不同年龄和病理类型的 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),不同国际妇产科联盟(FIGO)分期、淋巴结转移、组织分期的 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 高表达组 Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平均高于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组,Bax 水平低于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达水平均与 Bcl-2、Survivin、Bag-1 均呈正相关($P < 0.05$),与 Bax 呈负相关($P < 0.05$)。随访 2 年后,lncRNA LOXL1-AS1 低表达组累积生存率为 85.29%,高于 lncRNA LOXL1-AS1 高表达组的 55.88%,lncRNA MALAT1 低表达组累积生存率为 81.82%,高于 lncRNA MALAT1 高表达组的 60.00%($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,淋巴结转移、lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 高表达是 EOC 患者预后不良的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 EOC 患者血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 水平呈高表达,且与淋巴结转移、FIGO 分期、组织分期、凋亡因子表达及预后相关,其表达水平升高提示患者有 EOC 的可能,且其预后较差,检测血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 水平可能对 EOC 的诊断及治疗具有重要意义。

关键词:赖氨酰氧化酶样 1; 肺腺癌转移性相关转录本 1; 上皮性卵巢癌; 病理特征; 血清细胞凋亡分子; 预后不良

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.006

中图法分类号:R737.31

文章编号:1673-4130(2023)18-2204-07

文献标志码:A

Relationship between serum lncRNA LOXL1-AS1, lncRNA MALAT1 and clinicopathological features, serum apoptotic molecules and poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer*

SHEN Xuxia¹, ZHAO Chaofen¹, YUAN Li¹, ZHANG Guangjie¹, LI Lan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynaecology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between lysyl oxidase-like 1 (LOXL1-AS1) and metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) in serum long non-coding ribonucleic acid (lncRNA) and clinicopathological features, serum apoptotic molecules and poor prognosis in patients with epi-

* 基金项目:四川省卫生健康科研课题普及项目(19PJ0272)。

作者简介:申旭霞,女,副主任技师,主要从事肿瘤诊断方向的研究。△ 通信作者,E-mail:sxx505579138@163.com。

thelial ovarian cancer (EOC). **Methods** A total of 68 patients with EOC admitted to the hospital from January 2017 to January 2020 were selected as EOC group, another 70 patients with benign ovarian tumor were selected as benign group, and 60 healthy subjects during the same period were selected as control group. Serum expression levels of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 in the three groups were compared. According to the median expression values of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 (1.90 and 1.38), patients with EOC were divided into lncRNA LOXL1-AS1 low expression group (34 cases) and lncRNA LOXL1-AS1 high expression group (34 cases), lncRNA MALAT1 low expression group (33 cases) and lncRNA MALAT1 high expression group (35 cases). The clinicopathological features, levels of serum apoptotic molecules [B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), B cell lymphoma-2 associated X protein (Bax), Survivin, B-cell CLL/lymphoma 2-associated athanogene-1 (BAG-1)] of EOC patients in different expression groups were compared. Pearson correlation analysis was used to explore their correlation. Kaplan-Meier was used to analyze the prognosis difference of EOC patients in each expression group, and Multifactor Cox was used to analyze the influencing factors of poor prognosis of EOC patients. **Results** The serum levels of lncRNA LOXL1-AS1, lncRNA MALAT1, Bcl-2, Survivin, and Bag-1 in the three groups were ranked from high to low as EOC group, benign group, and control group ($P < 0.05$), while the serum level of Bax in the three groups were ranked from low to high as EOC group, benign group, and control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the expression levels of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 among EOC patients of different ages and pathological types ($P > 0.05$), while there were statistically significant differences in the expression levels of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 in EOC patients with different international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage, lymph node metastasis, and tissue staging ($P < 0.05$). The levels of Bcl-2, Survivin and BAG-1 in lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 high expression groups were higher than those in lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 low expression groups, the Bax level was lower than that in lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 low expression groups ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 in serum were positively correlated with Bcl-2, Survivin and BAG-1, and negatively correlated with Bax ($P < 0.05$). After 2 years of follow-up, the cumulative survival rate in the lncRNA LOXL1-AS1 low expression group was 85.29%, which was higher than 55.88% in the lncRNA LOXL1-AS1 high expression group, the cumulative survival rate in the lncRNA MALAT1 low expression group was 81.82%, which was higher than 60.00% in the lncRNA MALAT1 high expression group ($P < 0.05$). The results of multivariate Cox regression analysis showed that, lymph node metastasis, high expression of lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 were independent influencing factors for poor prognosis of patients with EOC ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 levels are highly expressed in patients with EOC, and are correlated with lymph node metastasis, FIGO stage, tissue stage, expression of apoptotic factors and prognosis. Increased expression levels of them may suggest the possibility of EOC and poor prognosis. Detection of serum lncRNA LOXL1-AS1 and lncRNA MALAT1 levels is of great significance for diagnosis and treatment of EOC.

Key words: lysyl oxidase-like 1; matastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; epithelial ovarian cancer; pathological features; serum apoptosis molecule; poor prognosis

卵巢癌是女性常见的一种恶性肿瘤,发病率位居妇科恶性肿瘤的第3位,但其死亡率高居妇科肿瘤首位,严重威胁女性身心健康^[1]。上皮性卵巢癌(EOC)缺乏特定症状和体征,且早期筛查项目较少,患者确诊时多已为疾病晚期,预后及总体生存率较低^[2]。因此,寻求有效的早期诊断指标对提高患者的生存率至关重要。有研究报道,循环血液中的长链非编码核糖核酸(lncRNA)是由原发肿瘤分泌并释放入血, lncRNA通过对靶基因的调控,在恶性肿瘤的发生过程

中起到关键作用^[3]。许多 lncRNA 被发现可调节卵巢癌的进展^[4-5], lncRNA 中的赖氨酰氧化酶样 1 (LOXL1-AS1)与肿瘤的发生和侵袭有关,可作为多种肿瘤预后指标,但目前研究主要集中在乳腺癌、膀胱癌等^[6-7]; 肺癌转移性相关转录本 1 (MALAT1)在非小细胞肺癌转移、增殖、侵袭过程中发挥重要的作用^[8];但二者在卵巢癌中的作用研究较少。本研究通过探讨血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 在 EOC 患者机体中的变化情况,分析其与临床

病理特征、血清凋亡细胞因子及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月本院收治的 68 例 EOC 患者作为 EOC 组,国际妇产科联盟(FIGO)分期 I~II 期接受 EOC 分期手术治疗,III~IV 期接受肿瘤细胞减灭术治疗。本研究经过本院医学伦理委员会审核批准[伦(审)A201609022-09]。纳入标准:(1)经手术病理证实为 EOC;(2)符合手术适应证;(3)认知正常,能正常沟通;(4)无其他妇科病史;(5)术前 3 个月未接受放化疗。排除标准:(1)心、肝、肾功能异常;(2)合并自身免疫性疾病;(3)伴严重躯体障碍;(4)不配合相关研究;(5)合并其他妇科疾病;(6)盆腔脏器手术史,接受过放化疗。另选取 70 例卵巢良性肿瘤患者作为良性组,同期本院体检健康者 60 例作为对照组。EOC 组中,年龄(54.76 ± 6.21)岁;体质量指数(BMI)(21.06 ± 2.31) kg/m^2 ;绝经 18 例;产次(2.81 ± 0.30)次;病理类型:浆液性腺癌 21 例,黏液性腺癌 19 例,内膜性腺癌 16 例,其他 12 例;FIGO 分期:I~II 期 28 例,III~IV 期 40 例;淋巴结转移:有 38 例,无 30 例。良性组中,年龄(54.91 ± 6.12)岁;BMI(21.23 ± 2.62) kg/m^2 ;绝经 14 例;产次(2.75 ± 0.32)次。对照组中,年龄(55.07 ± 6.45)岁;BMI(20.98 ± 2.98) kg/m^2 ;绝经 9

例;产次(2.78 ± 0.30)次。3 组一般资料对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 病历资料收集 收集 EOC 患者的临床资料,包含年龄、BMI、产次、绝经情况、FIGO 分期、病理类型、淋巴结转移、组织分期等临床基本资料。

1.2.2 血清 lncRNA 检测 利用血清分离胶真空采血管采集所有入组人员空腹外周血 4 mL,4℃条件下静置 0.5 h,2 h 内 4 000 r/min 离心 10 min,取部分上清液,采用 Trizol Reagent 法提取血清总 RNA,采用 SMA 400UV-vis 测定分离出的 RNA 浓度和纯度,参照逆转录试剂盒进行 RNA 的逆转录,根据 SYBR Green PCR 试剂盒要求,在 CFX96 实时荧光定量 PCR 仪上检测 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平。二者表达结果通过内参基因 GAPDH 均一化,并采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算患者血清中 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 的相对表达量。PCR 反应体系:10 μL SYBR Green PT-PCR Master Mix 2 个,正向、反向引物共 1.0 μL ,模板 RNA 2 μg ,QuantiTectRT Mix 0.5 μL ,ddH₂O 0.5 μL 。PCR 的反应条件具体如下:95℃ 10 min,95℃ 20 s,60℃ 30 s,72℃ 20 s,共 45 个循环。本研究所用引物(广州艾基生物技术有限公司)见表 1。

表 1 引物序列

名称	上游引物	下游引物
lncRNA LOXL1-AS1	5'-GTCAGCAAACACATGGCAAC-3'	5'-TTCCCATTTACCTGCCCCAAG-3'
lncRNA MALAT1	5'-AAAGCAAGGTCTCCCCACAAG-3'	5'-GGTCYGYGCTAGATAAAAGGCA-3'
GAPDH	5'-TATGATGATATCAAGAGGGTAGT-3'	5'-TG TATCCAAACTCATTG TCATAC-3'

1.2.3 血清凋亡因子水平检测 采集所有入组人员肘部静脉血 2 mL,常规离心(3 000 r/min,离心 15 min,离心半径 15 cm),取上清液于-70℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附试验检测血清中 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、生存素(Survivin)、B 细胞 CLI/淋巴瘤 2 关联凋亡基因 1(Bag-1)水平,所有操作均严格按照试剂盒要求进行,试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司。

1.2.4 预后情况 对比 EOC 患者预后情况,随访 2 年(或死亡),末次随访日期为 2022 年 1 月,随访方式为门诊复查与电话随访。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验(或校正 t 检验),多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达与血清凋亡因子的相关性。采

用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验分析 EOC 患者预后。采用多因素二元 Cox 比例风险回归模型探讨 EOC 患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 及血清凋亡因子水平比较 血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1、Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平比较,EOC 组均高于良性组($P<0.05$),良性组均高于对照组($P<0.05$);血清 Bax 水平比较,EOC 组低于良性组($P<0.05$),良性组低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.2 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与 EOC 患者临床病理特征的关系 以 EOC 组 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平中位值(1.90、1.38)分别将患者分为低表达组和高表达组。不同年龄和病理类型的 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平比较差异

无统计学意义($P>0.05$),不同 FIGO 分期、淋巴结转移、组织分期的 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与 EOC 患者血清凋亡因子表达的关系 lncRNA

LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 高表达组 Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平均高于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组($P<0.05$),Bax 水平低于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组($P<0.05$)。见表 4。

表 2 3 组受试者血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 及血清凋亡因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA LOXL1-AS1	lncRNA MALAT1	Bcl-2 (ng/mL)	Bax (ng/mL)	Survivin (pg/mL)	Bag-1 (μg/mL)
对照组	60	0.61±0.09	0.52±0.08	0.35±0.05	18.26±2.10	1.06±0.16	4.18±0.64
良性组	70	1.23±0.18 ^a	0.98±0.11 ^a	0.91±0.11 ^a	15.54±1.76 ^a	5.08±0.61 ^a	15.63±1.74 ^a
EOC 组	68	1.98±0.26 ^{ab}	1.40±0.24 ^{ab}	1.42±0.18 ^{ab}	11.87±1.26 ^{ab}	7.87±0.91 ^{ab}	24.47±2.72 ^{ab}
<i>F</i>		556.932	305.815	945.078	210.673	672.935	1056.938
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与 EOC 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]

病理特征	<i>n</i>	lncRNA LOXL1-AS1		χ^2	<i>P</i>	lncRNA MALAT1		χ^2	<i>P</i>
		低表达(<i>n</i> =34)	高表达(<i>n</i> =34)			低表达(<i>n</i> =33)	高表达(<i>n</i> =35)		
年龄(岁)									
<45	29	16(47.06)	13(38.24)	0.541	0.462	13(39.39)	16(45.71)	0.277	0.598
>45	39	18(52.94)	21(61.76)			20(60.61)	19(54.29)		
FIGO 分期									
I ~ II 期	28	23(67.65)	5(14.71)	19.671	<0.001	19(57.58)	9(25.71)	7.119	0.008
III ~ IV 期	40	11(32.35)	29(85.29)			14(42.42)	26(74.29)		
病理类型									
浆液性	21	10(29.41)	11(32.35)	4.363	0.225	10(30.30)	11(31.43)	0.625	0.891
黏液性	19	7(20.59)	12(35.29)			9(27.27)	10(28.57)		
子宫内膜样癌	16	8(23.53)	8(23.53)			9(27.27)	7(20.00)		
其他	12	9(26.47)	3(8.82)			5(15.15)	7(20.00)		
淋巴结转移									
是	38	12(35.29)	26(76.47)	11.691	0.001	10(30.30)	28(80.00)	17.016	<0.001
否	30	22(64.71)	8(23.53)			23(69.70)	7(20.00)		
组织分期									
G1、G2 期	30	18(52.94)	12(35.29)	2.147	0.143	21(63.64)	9(25.71)	9.908	0.002
G3 期	38	16(47.06)	22(64.71)			12(36.36)	26(74.29)		

表 4 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与 EOC 患者血清凋亡因子表达的关系($\bar{x}\pm s$)

凋亡因子	lncRNA LOXL1-AS1		<i>t</i>	<i>P</i>	lncRNA MALAT1		<i>t</i>	<i>P</i>
	低表达(<i>n</i> =34)	高表达(<i>n</i> =34)			低表达(<i>n</i> =33)	高表达(<i>n</i> =35)		
Bcl-2(ng/mL)	0.82±0.98	2.02±0.25	15.383	<0.001	0.76±0.87	1.99±0.24	16.262	<0.001
Bax(ng/mL)	18.69±1.96	5.04±0.75	37.927	<0.001	18.09±1.97	5.16±0.66	36.289	<0.001
Survivin(pg/mL)	1.87±0.21	13.87±1.48	46.809	<0.001	1.85±0.23	13.79±1.52	45.288	<0.001
Bag-1(μg/mL)	7.31±0.78	41.63±4.98	39.700	<0.001	7.16±0.82	40.99±4.66	41.690	<0.001

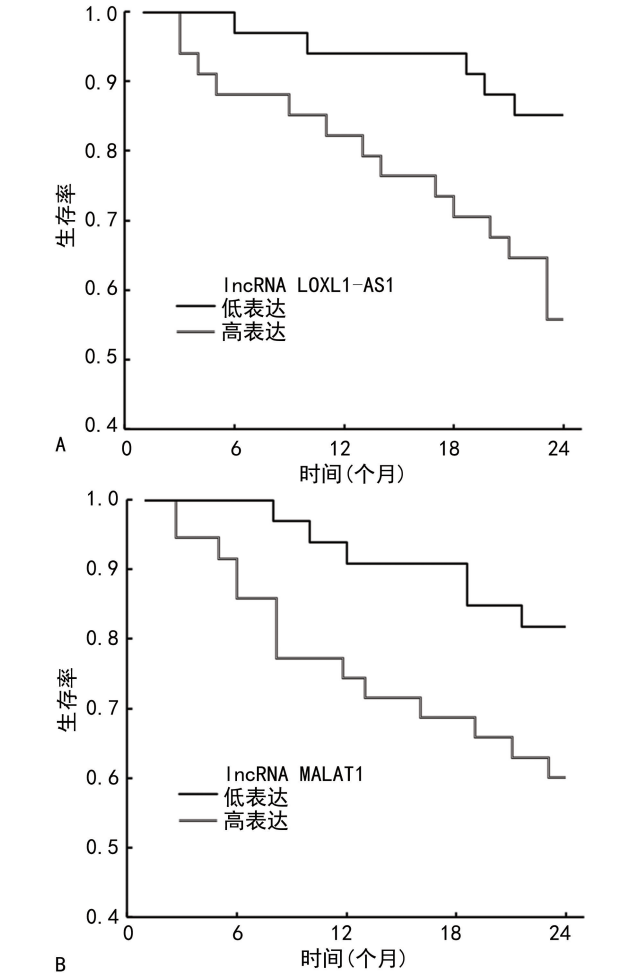
2.4 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与血清凋亡因子相关性 Pearson 相关性分析结果显示,EOC 患者血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达水平与 Bcl-2、Survivin、Bag-1 均呈正相关($P<0.05$),与 Bax 呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达水平与血清凋亡因子相关性				
凋亡因子	lncRNA LOXL1-AS1		lncRNA MALAT1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Bcl-2	0.515	<0.001	0.494	<0.001
Bax	-0.416	<0.001	-0.423	<0.001
Survivin	0.546	<0.001	0.542	<0.001
Bag-1	0.474	<0.001	0.503	<0.001

2.5 EOC 患者 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达与预后的关系 随访 2 年,lncRNA LOXL1-AS1 低表达组累积生存率为 85.29%(29/34),高于 lncRNA LOXL1-AS1 高表达组的 55.88%(19/34),两组比较差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=8.365,P<0.001$);lncRNA MALAT1 低表达组累积生存率为 81.82%(27/33),高于 lncRNA MALAT1 高表达组的 60.00%(21/35),两组比较差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.364,P<0.001$)。见图 1。

2.6 EOC 患者预后的多因素二元 Cox 比例风险回归分析 回归模型为多因素二元 Cox 比例风险回归,因变量为 EOC 患者预后(赋值 1=死亡,0=生存),参考前述各表比较结果,将患者年龄、病理类型、FIGO 分期、淋巴结转移情况、组织分期和血清中 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 表达水平作为自变量,回归过程采用逐步后退法进行自变量筛选,

$\alpha_{\text{进}}=0.05,\alpha_{\text{出}}=0.10$ 。结果显示,淋巴结转移、lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 高表达是 EOC 患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。见表 6。



注:A、B 分别为 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 高表达与低表达组生存曲线图。

图 1 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 高表达与低表达组生存曲线比较

表 6 EOC 患者预后的多因素二元 Cox 比例风险回归分析结果							
指标	赋值设计	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI
常数	—	-0.113	0.055	4.172	0.041	—	—
淋巴结转移情况	1=是,0=否	0.797	0.207	14.809	<0.001	2.219	1.479~3.330
lncRNA LOXL1-AS1	1=高表达,0=低表达	0.375	0.135	7.723	0.005	1.455	1.117~1.896
lncRNA MALAT1	1=高表达,0=低表达	0.471	0.188	6.288	0.012	1.602	1.108~2.314

注:—表示无数据。

3 讨 论

卵巢癌因发病位置特殊,且早期症状不显著,发病较隐匿,多数患者就诊时已处于疾病中、晚期,同时伴有不同程度肿瘤侵袭、转移,不利于患者康复^[9]。寻找卵巢癌早期诊断与预后的血清标志物已成为研究热点。研究显示,人类的遗传物质中 97%以上的转

录产物是非编码 RNA,肿瘤的侵袭、转移受到其调控,而 lncRNA 近年来被证实与肿瘤的发生、发展密切相关,如 lncRNA MALAT1 在肝癌、肠癌、膀胱癌、肺癌等恶性肿瘤中均异常表达,且与肿瘤发生、发展及生存率密切相关^[10-11]。XUE 等^[12] 研究显示,lncRNA LOXL1-AS1 通过调控 miR-18b-5p 与其靶基

因 Vacuolar ATP 酶组装因子 VMA21 轴促进卵巢癌细胞的生长、迁移和侵袭。lncRNA MALAT1 虽不编码蛋白,但可通过多种方式间接调控基因的表达,其表达异常与多种恶性肿瘤显著相关^[13-14]。本研究结果显示,lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 在 EOC 组织中呈高表达,提示 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 参与了卵巢肿瘤细胞的生物学行为及 EOC 发病过程,在 EOC 发生、发展过程中可能发挥致癌作用,其表达水平升高可作为早期诊断 EOC 的辅助指标。为明确 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 与 EOC 患者临床病理特征的关系,本研究根据 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 检测结果,将患者分为高表达组和低表达组,结果显示,EOC 患者中 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 表达水平与年龄和病理类型无关,与 FIGO 分期、淋巴结转移、组织分期有关,随着淋巴结转移、FIGO 分期及组织分期增加,血清 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 呈高表达,证实 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 参与了 EOC 发生、发展过程,其表达水平升高可促进 EOC 的发展。分析原因,lncRNA LOXL1-AS1 可通过抑制 CAOV3 细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭过程,诱导细胞凋亡^[15];lncRNA MALAT1 通过调控肿瘤相关信号通路,进而调控肿瘤的发生发展,还可降低细胞活力促进细胞凋亡^[16]。

细胞凋亡在 EOC 的发生发展中发挥关键作用, Survivin 是一种新的凋亡抑制蛋白,可直接与 caspase 作用,抑制 caspase-3、caspase-7 的活性,在 EOC 中呈高表达^[17];Bcl-2 在多种恶性肿瘤中表达不同,且与肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[18];Bax 是促凋亡类蛋白,与 Bcl-2 形成异二聚体而发挥促细胞凋亡作用^[19];Bcl-2、Bax、Survivin 在 EOC 发生发展中分别发挥协同、拮抗作用。3 组受试者血清 Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平从高到低依次为 EOC 组、良性组、对照组,血清 Bax 水平从低到高依次为 EOC 组、良性组、对照组。此外,lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 高表达组 Bcl-2、Survivin、Bag-1 水平均高于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组,Bax 水平低于 lncRNA LOXL1-AS1、lncRNA MALAT1 低表达组。对上述凋亡因子与血清 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 相关性分析,结果显示,血清 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 高表达与 Bcl-2、Survivin、Bag-1 均呈正相关,与 Bax 呈负相关,提示血清 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达水平升高,可增加 Bcl-2、Survivin、Bag-1 的表达,抑制 Bax 表达,促进疾病

进展。

既往研究显示,血清 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 表达水平还与 EOC 预后密切相关^[20-21]。本研究通过对所有患者随访,计算生存率,并分析 EOC 预后的影响因素,结果显示,随访 2 年后,lncRNA LOXL1-AS1 低表达组累积生存率为 85.29%,高于 lncRNA LOXL1-AS1 高表达组的 55.88%,lncRNA MALAT1 低表达组累积生存率为 81.82%,高于 lncRNA MALAT1 高表达组的 60.00%。淋巴结转移、lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 高表达是 EOC 患者预后不良的独立影响因素,提示血清 lncRNA LOXL1-AS1 与 lncRNA MALAT1 高表达患者生存时间较短,lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 高表达可作为评估 EOC 患者预后的重要指标。

综上所述,EOC 患者血清中 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 均呈高表达,二者与淋巴结转移、FIGO 分期、组织分期、凋亡因子表达及预后相关,可作为 EOC 诊断及预后治疗的辅助指标,其表达水平升高提示患者有 EOC 的可能,临床应加强对上述指标的检测。本研究存在一定的局限性,血清中 lncRNA LOXL1-AS1 及 lncRNA MALAT1 在 EOC 中的具体作用机制未明确,日后需进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] 张爽爽,夏庆民,郑荣寿,等. 中国 2010 年卵巢癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(3):169-173.
- [2] 王海静,高萍,张晶晶,等. NLR、PLR 联合 CA125 对上皮性卵巢癌诊断及预后评估的研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(1):30-32.
- [3] 董静凝,何建新,黄勇,等. 长链非编码 RNA 在恶性肿瘤中的作用机制及潜在应用价值研究进展[J]. 山东医药,2020,60(20):84-87.
- [4] CHEN Q, XIE J, YANG Y. Long non-coding RNA NRSN2-AS1 facilitates tumorigenesis and progression of ovarian cancer via miR-744-5p/PRKX axis[J]. Biol Reprod,2022,106(3):526-539.
- [5] 郭雪珂,周林,谢冰,等. 长链非编码 RNA 及其与疾病相关性的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2019,19(1):185-188.
- [6] LI G H, YU J H, YANG B, et al. LncRNA LOXL1-AS1 inhibited cell proliferation, migration and invasion as well as induced apoptosis in breast cancer via regulating miR-143-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23):10400-10409.
- [7] WU C, ZHANG J. Long non-coding RNA LOXL1-AS1 sponges miR-589-5p to up-regulate CBX5 expression in

- renal cell carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(11):1-10.
- [8] XIAO L, WANG W, ZHAO J, et al. lncRNA MALAT1 promotes cell proliferation and invasion by regulating the miR101/EZH2 axis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5):164.
- [9] 张玉颖, 尚松, 阎磊, 等. 外泌体在卵巢癌诊断及治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(6):444-451.
- [10] 王海玲, 李东霞. lncRNA 与恶性肿瘤侵袭转移研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(13):2114-2117.
- [11] 赵戈昱, 王金花, 刘慧. 长链非编码 RNA 在卵巢癌中的作用机制及研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(15):1755-1757, 1808.
- [12] XUE F, XU Y H, SHEN C C, et al. Non-coding RNA LOXL1-AS1 exhibits oncogenic activity in ovarian cancer via regulation of miR-18b-5p/VMA21 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125(5):109568.
- [13] QI F, TAN B, MA F, et al. A synthetic light-switchable system based on CRISPR Cas13a regulates the expression of lncRNA MALAT1 and affects the malignant phenotype of bladder cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(8):1630-1636.
- [14] HUANG J, WANG F H, WANG L, et al. lncRNA MALAT1 promotes proliferation and migration of airway smooth muscle cells in asthma by downregulating microRNA-216a[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(8):4124-4131.
- [15] 李贺月, 张尊胜, 王军. 骆驼蓬碱通过 LOXL1-AS1 影响卵巢癌细胞 CAO3 增殖、凋亡、迁移侵袭[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(2):385-393.
- [16] 张宝玺, 刁海丹, 李江宁. lncRNA MALAT1 和 miR-200c 在卵巢癌中的表达关系及临床意义[J]. *河北医药*, 2019, 41(4):489-493.
- [17] ZHANG J, XU X, CHEN Y, et al. The abnormal expression of chromosomal region maintenance 1 (CRM1)-survivin axis in ovarian cancer and its related mechanisms regulating proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1):624-633.
- [18] IAVARONE C, ZERVANTONAKIS I K, SELFORS L M, et al. Combined MEK and BCL-2/XL inhibition is effective in high-grade serous ovarian cancer patient-derived xenograft models and BIM levels are predictive of responsiveness[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(3):642-655.
- [19] 丁祺, 杨红玉, 常春, 等. 卵巢癌患者外周血 miR-204 表达变化的临床病理意义及其对 Bcl-2、BDNF 的调控作用[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(11):37-41.
- [20] GUO C, WANG X, CHEN L P, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates ovarian cancer cell proliferation, migration and apoptosis through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3703-3712.
- [21] 杨珠兰, 郑丽澜, 陈玉芬. 非编码 RNA MALAT1 和 ANRIL 在卵巢癌患者组织中的表达情况及与临床病理的关系[J]. *中国性科学*, 2021, 30(6):49-51.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-07-04)

(上接第 2203 页)

- [15] REIS P P, DRIGO S A, CARVALHO R F, et al. Circulating miR-16-5p, miR-92a-3p, and miR-451a in plasma from lung cancer patients: potential application in early detection and a regulatory role in tumorigenesis pathways[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2071.
- [16] YANG G, XU Q, WAN Y, et al. Circ-CSPP1 knockdown suppresses hepatocellular carcinoma progression through miR-493-5p releasing-mediated HMGB1 downregulation[J]. *Cell Signal*, 2021, 33(86):110065.
- [17] LIU Z, WANG Y, DING Y. Circular RNA circPRKDC promotes tumorigenesis of gastric cancer via modulating insulin receptor substrate 2 (IRS2) and mediating microRNA-493-5p[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):7631-7643.
- [18] LIU H, LI Z, SUN H. MiR-493-5p inhibits the malignant development of gliomas via suppressing E2F3-mediated dysfunctions of P53 and PI3K/AKT pathways[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(2):363-370.
- [19] SANAEI M J, BAGHERY SAGHCHY K A, POURB AGHERI-SIGAROODI A, et al. The PI3K/Akt/mTOR axis in colorectal cancer: Oncogenic alterations, non-coding RNAs, therapeutic opportunities, and the emerging role of nanoparticles[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(3):1720-1752.
- [20] 蔚晋斌, 张慧君, 闫力维, 等. 微小 RNA16-5p 靶向四分子交联体 15 基因通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(21):1668-1675.
- [21] CHEN H L, LUO Y P, LIN M W, et al. Serum exosomal miR-16-5p functions as a tumor inhibitor and a new biomarker for PD-L1 inhibitor-dependent immunotherapy in lung adenocarcinoma by regulating PD-L1 expression[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(13):2627-2643.
- [22] LIANG Z, KONG R, HE Z, et al. High expression of miR-493-5p positively correlates with clinical prognosis of non small cell lung cancer by targeting oncogene ITGB1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):47389-47399.

(收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-06-11)