

• 论 著 •

子宫内膜癌组织中 lncRNA HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 的表达与患者临床病理特征及预后的关系*

曾 艳¹, 冯 丹², 倪俊晓¹, 杨 梅¹

凉山彝族自治州第二人民医院:1. 妇科; 2. 病理科, 四川凉山 615000

摘 要:目的 探讨子宫内膜癌组织中长链非编码 RNA HOXA-AS2(lncRNA HOXA-AS2)、长链非编码 RNA FOXD2-AS1(lncRNA FOXD2-AS1)、长链非编码 RNA CRNDE(lncRNA CRNDE)的表达与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 收集 2017 年 10 月至 2020 年 2 月于该院住院手术的 119 例子宫内膜癌患者术中切除的子宫内膜癌的癌组织及癌旁组织标本。回顾性分析组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平,以及三者表达与患者临床病理特征、3 年生存率的关系。**结果** 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平两两之间均呈正相关($r_{\text{HOXA-AS2 vs. FOXD2-AS1}}=0.384, P=0.001; r_{\text{HOXA-AS2 vs. CRNDE}}=0.576, P<0.001; r_{\text{FOXD2-AS1 vs. CRNDE}}=0.326, P=0.003$)。HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 高表达组中国际妇产科学联合会分期为Ⅲ+Ⅳ期、发生淋巴结转移、浸润深度为深层、分化程度为低分化的患者所占比例高于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 低表达组 3 年生存率(52/60, 86.67%)高于子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 高表达组(40/59, 67.79%),差异有统计学意义($\chi^2=6.039, P<0.05$);子宫内膜癌患者癌组织 FOXD2-AS1 低表达组 3 年生存率(53/59, 89.83%)高于子宫内膜癌患者癌组织 FOXD2-AS1 高表达组(39/60, 65.00%),差异有统计学意义($\chi^2=10.456, P<0.05$);子宫内膜癌患者癌组织 CRNDE 低表达组 3 年生存率(51/60, 85.00%)高于子宫内膜癌患者癌组织 CRNDE 高表达组(41/59, 69.49%),差异有统计学意义($\chi^2=4.079, P<0.05$)。HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 是子宫内膜癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** 子宫内膜癌的癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 的表达与患者临床病理特征及预后密切相关。

关键词:子宫内膜癌; 长链非编码 RNA HOXA-AS2; 长链非编码 RNA FOXD2-AS1; 长链非编码 RNA CRNDE; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.011 中图法分类号:R737.33
文章编号:1673-4130(2024)03-0314-06 文献标志码:A

The relationship between the expression of lncRNA HOXA-AS2, FOXD2-AS1, and CRNDE in endometrial cancer tissue and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients*

ZENG Yan¹, FENG Dan², NI Junxiao¹, YANG Mei¹

1. Department of Gynecology; 2. Department of Pathology, the Second People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Liangshan, Sichuan 615000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of long non-coding RNA HOXA-AS2(lncRNA HOXA-AS2), long non-coding RNA FOXD2-AS1(lncRNA FOXD2-AS1), and long non-coding RNA CRNDE(lncRNA CRNDE) in endometrial carcinoma and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients. **Methods** Collect samples of endometrial carcinoma cancer tissues and adjacent tissues excised during surgery from 119 endometrial carcinoma patients admitted to a hospital from October 2017 to February 2020. The relative expression levels of HOXA-AS2, FOXD2-AS1 and CRNDE in tissues were retrospectively analyzed, as well as their relationship with clinicopathological features and 3-year survival rate of patients. **Results** The relative expression levels of HOXA-AS2, FOXD2-AS1 and CRNDE in cancer tissues of endometrial carcinoma patients were higher than those in adjacent tissues, with statistical significance($P<0.05$). The relative expression levels of HOXA-AS2, FOXD2-AS1 and CRNDE in cancer tissues of

* 基金项目:凉山州学术和技术带头人培养资金资助项目(凉人社办发[2017]172号)。
作者简介:曾艳,女,副主任医师,主要从事妇科的临床和教学工作研究。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231026.0958.002.html>(2023-10-26)

endometrial carcinoma patients were positively correlated ($r_{\text{HOXA-AS2 vs. FOXD2-AS1}} = 0.384, P = 0.001$; $r_{\text{HOXA-AS2 vs. CRNDE}} = 0.576, P < 0.001$; $r_{\text{FOXD2-AS1 vs. CRNDE}} = 0.326, P = 0.003$). In the HOXA-AS2, FOXD2-AS1 and CRNDE high expression group, the proportion of patients with international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage III + IV, lymph node metastasis, deep infiltration and low differentiation was higher than that in the low expression group, with statistical significance ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of low HOXA-AS2 expression group in endometrial cancer patients (52/60, 86.67%) was higher than that of high HOXA-AS2 expression group (40/59, 67.79%), the difference was statistically significant ($\chi^2 = 6.039, P < 0.05$). The 3-year survival rate of patients with endometrial cancer with low FOXD2-AS1 expression group (53/59, 89.83%) was higher than that of patients with endometrial cancer with high FOXD2-AS1 expression group (39/60, 65.00%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 10.456, P < 0.05$). The 3-year survival rate of low CRNDE expression group in endometrial cancer patients (51/60, 85.00%) was higher than that of high CRNDE expression group (41/59, 69.49%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.079, P < 0.05$). HOXA-AS2, FOXD2-AS1, and CRNDE were risk factors for death in endometrial carcinoma patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of HOXA-AS2, FOXD2-AS1, and CRNDE in endometrial carcinoma cancer tissue is closely related to the clinical pathological characteristics and prognosis of patients.

Key words: endometrial carcinoma; long non-coding RNA HOXA-AS2; long non-coding RNA FOXD2-AS1; long non-coding RNA CRNDE; clinical pathological characteristics; prognosis

子宫内膜癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一, 发病率仅次于宫颈癌, 且近年来发病率与病死率呈上升趋势^[1-3]。子宫内膜癌患者初期会出现阴道出血、阵发性腹部疼痛等症状^[4], 遗传、肥胖、雌激素长期且持续的刺激均与子宫内膜癌的发生有关^[5]。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一种长度在 200 nt 以上的 RNA 分子, 广泛存在于各组织、器官中, lncRNA 可通过调控表观遗传基因、转录和翻译等过程参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等过程^[6]。相关研究表明, lncRNA HOXA-AS2 在多种恶性肿瘤中异常表达, 与恶性肿瘤的发生与进展有关^[7]。lncRNA FOXD2-AS1 与 lncRNA CRNDE 也分别与骨肉瘤细胞、口腔鳞癌、膀胱癌等癌细胞的增殖、迁移和侵袭密切相关^[8-10]。基于此, 本研究分析子宫内膜癌患者的癌组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 的表达与患者临床病理特征、预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2020 年 2 月于本院住院手术的 119 例子宫内膜癌患者作为研究组。纳入标准: (1) 患者均行宫腔镜刮宫取材, 经病理检查符合子宫内膜癌的诊断标准, 确诊为子宫内膜癌^[11]; (2) 患者临床资料及随访资料完整; (3) 患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 有其他手术或药物治疗史; (3) 合并心、肝、肾等脏器功能不全; (4) 合并免疫系统疾病; (5) 合并急慢性感染。收集术中切除子宫内膜癌患者的癌组织标本及癌旁组织标本, 并收集整理子宫内膜癌患者的年龄、体重指数 (BMI)、肿瘤最大径、国际妇产科学联合会 (FIGO) 分期、淋巴结转移、浸润深度、分化程度、病理类型等临床资料。年龄 40~65 岁, 平均 (55.14 ± 5.71) 岁, 平均 BMI (23.79 ± 3.66) kg/m², 均根据患

者病情及自身身体状况进行了放疗、化疗、激素治疗等治疗。研究组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审批后严格按照规定程序执行。

1.2 仪器与试剂 7300 型实时荧光定量 PCR 仪购于美国 ABI 公司。Trizol 试剂购于上海文初生物科技有限公司; PrimeScript miRNA cDNA Synthesis 反转录试剂盒购于日本 TaKaRa 公司; ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒购于 Takara 公司; SYBR Green Master Mix (2×) 购于北京伊塔生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 子宫内膜癌患者癌组织及癌旁组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达水平测定 所有患者均行根治性/改良根治子宫切除术加双侧输卵管和卵巢切除手术, 术中收集子宫内膜癌患者癌组织和癌旁组织, 癌组织取自病变处, 癌旁组织取自癌组织远端 3 cm 以外处正常组织。将所取组织投入液氮中保存, 之后迅速转移至 -80 °C 冰箱保存待测。按照 Trizol 试剂操作步骤分离提取组织总 RNA, 并测定其浓度和纯度。采用 PrimeScript miRNA cDNA Synthesis 反转录试剂盒以 RNA 为模板逆转录为 cDNA, 按照 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒说明进行 PCR 扩增。PCR 反应体系共 20.0 μL: cDNA (50.0 ng/μL) 2.0 μL, SYBR Green Master Mix (2×) 10.0 μL, PCR 上下游引物 (10.0 μmol/L) 各 0.5 μL, 加 ddH₂O 至 20.0 μL, PCR 反应条件为 95 °C、1 min 变性, 95 °C、15 s, 60 °C 退火 1 min, 40 个循环, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参, 进行数据分析, 使用 2^{-ΔΔCt} 方法计算 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 的相对表达水平。引物

序列见表 1。

表 1 引物序列		
引物名称	引物序列(5'-3')	大小(bp)
HOXA-AS2	F:5'-CCCGTAGGAAGAACCGATGA -3'	244
	R:5'-TTTAGGCCTTCGCAGACAGC-3'	
FOXD2-AS1	F:5'-CCGCGTAAGCCTCATAGAAG -3'	251
	R:5'-GGGAGTAGGGTGAGGAAAGG-3'	
CRNDE	F:5'-GAGGACCTGCTGGGGCT-3'	236
	R:5'-CTGAGTCCATGTCCCGAATC-3'	
GAPDH	F:5'-GGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3'	98
	R:5'-CAAAGTTGTCATGGATGACC-3'	

注:F 表示正向引物,R 表示反向引物。

1.3.2 随访 以电话及门诊复查的方式对纳入研究的子宫内膜癌患者进行为期 3 年的随访(随访截止至 2023 年 2 月),每 2 个月随访 1 次,记录患者的生存状况,当患者出现癌因死亡时则随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异采用 Log-rank 检验;Pearson 法分析 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法分析子宫内膜癌患者癌组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平与患者预后的关系;多因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫内膜癌患者癌组织及癌旁组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平比较 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平均高于癌旁组织,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 子宫内膜癌患者癌组织及癌旁组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
项目	<i>n</i>	HOXA-AS2	FOXD2-AS1	CRNDE
癌旁组织	119	1.02±0.02	1.04±0.03	1.02±0.01
癌组织	119	1.46±0.24	1.33±0.19	1.39±0.22
<i>t</i>		19.930	16.446	18.328
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1 和 CRNDE 相对表达水平的相关性分析 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平两两之间均呈正相关($r_{\text{HOXA-AS2 vs. FOXD2-AS1}} = 0.384, P = 0.001; r_{\text{HOXA-AS2 vs. CRNDE}} = 0.576, P < 0.001; r_{\text{FOXD2-AS1 vs. CRNDE}} = 0.326, P = 0.003$)。

2.3 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平与临床病理特征的关系 以子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平的中位数为临界值,将患者分为 HOXA-AS2 高表达组、HOXA-AS2 低表达组,FOXD2-AS1 高表达组、FOXD2-AS1 低表达组,CRNDE 高表达组、CRNDE 低表达组,分析子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平与临床病理特征的关系,结果显示,不同年龄、BMI、肿瘤最大径、病理类型的子宫内膜癌患者 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 高表达组中 FIGO 分期为Ⅲ+Ⅳ期、发生淋巴结转移、浸润深度为深层、分化程度为低分化的患者所占比例高于低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 和 FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征	<i>n</i>	HOXA-AS2 低表达组 (<i>n</i> = 60)	HOXA-AS2 高表达组 (<i>n</i> = 59)	χ^2	<i>P</i>	FOXD2-AS1 低表达组 (<i>n</i> = 59)	FOXD2-AS1 高表达组 (<i>n</i> = 60)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)									
<55	42	20(47.62)	22(52.38)	0.204	0.652	23(54.76)	19(45.24)	0.697	0.404
≥55	77	40(51.95)	37(48.05)			36(46.75)	41(53.25)		
BMI(kg/m ²)									
<22	36	16(44.44)	20(55.56)	0.737	0.391	13(36.11)	23(63.89)	3.746	0.053
≥22	83	44(53.01)	39(46.99)			46(55.42)	37(44.58)		
肿瘤最大径(cm)									
<3	72	40(66.67)	32(33.33)	1.923	0.166	34(47.22)	38(52.78)	0.405	0.524
≥3	47	20(42.55)	27(57.45)			25(53.19)	22(46.81)		
FIGO 分期									
I + II 期	77	46(59.74)	31(40.26)	7.581	0.006	48(62.34)	29(37.66)	14.205	<0.001
III + IV 期	42	14(33.33)	28(66.67)			11(26.19)	31(73.81)		

续表 3 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 和 FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平与临床病理特征的关系[*n*(%)]

临床病理特征	<i>n</i>	HOXA-AS2	HOXA-AS2	χ^2	<i>P</i>	FOXD2-AS1	FOXD2-AS1	χ^2	<i>P</i>
		低表达组 (<i>n</i> = 60)	高表达组 (<i>n</i> = 59)			低表达组 (<i>n</i> = 59)	高表达组 (<i>n</i> = 60)		
淋巴结转移									
否	70	43(61.43)	27(38.57)	8.241	0.004	43(61.43)	27(38.57)	9.547	0.002
是	49	17(34.69)	32(65.31)			16(32.65)	33(67.35)		
浸润深度									
浅层	81	49(60.49)	32(39.51)	10.297	0.001	46(56.79)	35(43.21)	5.275	0.022
深层	38	11(28.95)	27(71.05)			13(34.21)	25(65.79)		
分化程度									
高分化	79	45(56.96)	34(43.04)	4.024	0.045	46(58.23)	33(41.77)	7.031	0.008
低分化	40	15(37.50)	25(62.50)			13(32.50)	27(67.50)		
病理类型									
腺癌	62	27(43.55)	35(56.45)	2.445	0.118	28(45.16)	34(64.84)	1.011	0.315
鳞癌	57	33(57.89)	24(42.11)			31(54.39)	26(45.61)		

临床病理特征	<i>n</i>	CRNDE 低表达组(<i>n</i> = 60)	CRNDE 高表达组(<i>n</i> = 59)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)					
<55	42	18(42.86)	24(57.14)	1.485	0.223
≥55	77	42(54.54)	35(45.46)		
BMI(kg/m ²)					
<22	36	20(55.55)	16(44.45)	0.545	0.461
≥22	83	40(48.19)	43(51.81)		
肿瘤最大径(cm)					
<3	72	39(54.17)	33(45.83)	1.024	0.312
≥3	47	21(44.68)	26(55.32)		
FIGO 分期					
I + II 期	77	46(59.74)	31(40.26)	7.581	0.006
II + IV 期	42	14(33.33)	28(66.67)		
淋巴结转移					
否	70	42(60.00)	28(40.00)	6.241	0.012
是	49	18(36.73)	31(63.27)		
浸润深度					
浅层	81	48(59.26)	33(40.74)	7.928	0.005
深层	38	12(31.58)	26(68.42)		
分化程度					
高分化	79	45(56.96)	34(43.04)	4.024	0.045
低分化	40	15(37.50)	25(62.50)		
病理类型					
腺癌	62	28(45.16)	34(54.84)	1.432	0.231
鳞癌	57	32(56.14)	25(43.86)		

2.4 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达与患者预后的关系 采用 Kaplan-Meier 法分析子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达与患者预后的关系,结果显示,子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 低表达组 3 年生存率(52/60,86.67%)高于子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 高表达组(40/59,67.79%),差异有统计学意义($\chi^2=6.039,P<0.05$);子宫内膜癌患者

癌组织 FOXD2-AS1 低表达组 3 年生存率(53/59,89.83%)高于子宫内膜癌患者癌组织 FOXD2-AS1 高表达组(39/60,65.00%),差异有统计学意义($\chi^2=10.456,P<0.05$);子宫内膜癌患者癌组织 CRNDE 低表达组 3 年生存率(51/60,85.00%)高于子宫内膜癌患者癌组织 CRNDE 高表达组(41/59,69.49%),差异有统计学意义($\chi^2=4.079,P<0.05$)。见图 1~3。

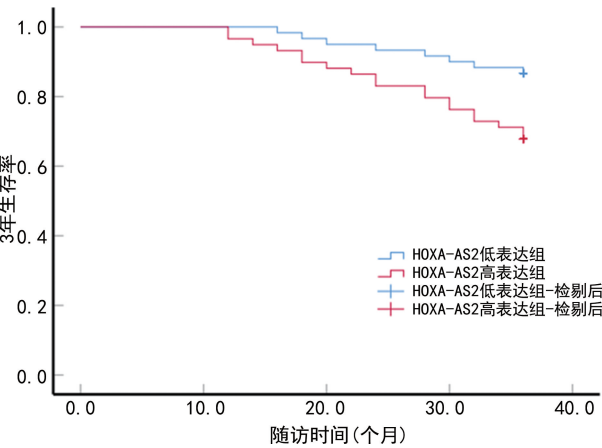


图 1 子宫内膜癌患者癌组织 HOXA-AS2 表达与患者预后的关系

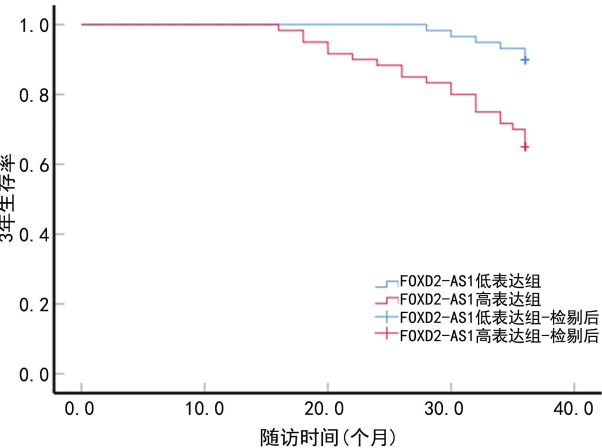


图 2 子宫内膜癌患者癌组织 FOXD2-AS1 表达与患者预后的关系

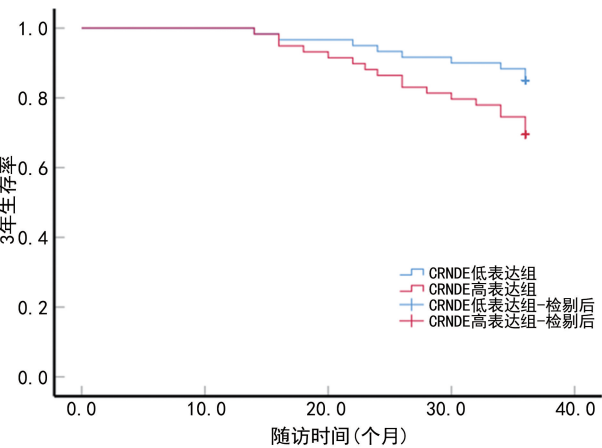


图 3 子宫内膜癌患者癌组织 CRNDE 表达与患者预后的关系

2.5 多因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的相关因素 以子宫内膜癌患者 3 年内是否死亡为因变量(是=1,否=0),以癌组织 HOXA-AS2(高表达=1,低表达=0)、癌组织 FOXD2-AS1(高表达=1,低表达=0)、癌组织 CRNDE(高表达=1,低表达=0)为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 是子宫内膜癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析子宫内膜癌影响患者预后的相关因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
HOXA-AS2	0.571	0.242	5.567	0.018	1.770	1.101~2.844
FOXD2-AS1	0.690	0.217	10.100	0.001	1.993	1.303~3.049
CRNDE	0.536	0.267	4.037	0.045	1.710	1.013~2.886

3 讨 论

子宫内膜癌是发于子宫内膜上皮的恶性肿瘤疾病,据流行病学调查结果显示,其发病率约占女性所有恶性肿瘤的 8%,绝经后妇女是子宫内膜癌的高发人群^[12]。目前常采用子宫内膜活检配合影像学检查对其进行诊断,但此操作过程常对患者造成创伤及痛苦^[13],因此寻找简单、便捷且具有较高准确性的诊断指标具有重要意义。血清肿瘤标志物检测由于具有创伤小、操作简便、花费低等优势,成为了近年来的研究热点,常将其用于恶性肿瘤的早期诊断及预后评估^[14]。基于此,本研究主要测定子宫内膜癌的癌组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 相对表达水平,分析三者与子宫内膜癌患者临床病理特征及预后的关系。HOXA-AS2 在胃癌、胰腺癌、乳腺癌等癌组织中均呈现异常表达。谢德玲等^[15]报道,下调 HOXA-AS2 能起到抑制卵巢癌细胞增殖、迁移的作用。本研究中,子宫内膜癌的癌组织中 HOXA-AS2 表达水平高于癌旁组织。陈升阳等^[16]研究结果显示,在胰腺癌组织中 HOXA-AS2 相对表达水平高于癌旁组织,这与本研究结果一致。有学者推测 HOXA-AS2 主要是通过调控信号轴或通路来影响恶性肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭过程,进而影响恶性肿瘤疾病的发生、发展及患者的预后状态^[17-18],此结果提示 HOXA-AS2 相对表达水平的升高能够促进子宫内膜癌的发生,可能能够作为预测子宫内膜癌患者预后状态的特异性指标。FOXD2-AS1 和 CRNDE 也与癌症的发生、发展密切相关^[19-20],本研究结果显示,子宫内膜癌的癌组织 FOXD2-AS1 和 CRNDE 相对表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。李敏等^[21]研究发现,宫颈癌组织 FOXD2-AS1 表达水平较正常组织升高,高峰^[22]发现,CRNDE 与胰腺癌细胞的增殖、迁移有关,这些报道结果均与本研究结果一致。结合相关性分析结果来看,HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 三者均对子宫内膜癌的发生起到促进作用。这可能是由于 lncRNA HOXA-AS2、FOXD2-AS1 及 CRNDE 能够通过调控细胞的生长周期,对基因的转录起到促进或抑制的作用,同时还能够介导染色质间的相互作用,对表观遗传进行修饰,进而达到影响肿瘤细胞增殖、侵袭及转移的目的,并且 LncRNAs 的异常表达还能够影响机体的肿瘤免疫及耐药性,进而对治疗效果及患者的预后状态产生影响^[23]。本研究进一步分析 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达与子宫内膜癌患者临床病理特征

的关系,结果显示 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 高表达组中 FIGO 分期为Ⅲ+Ⅳ期、发生淋巴结转移、浸润深度为深层、低分化的患者所占比例高于低表达组,这表明 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 不仅与子宫内膜癌的发生有关,还能够通过促使淋巴结转移、浸润深度增加等,促进子宫内膜癌发展。最后采用 Kaplan-Meier 法分析子宫内膜癌的癌组织 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达与患者预后的关系,结果显示 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 低表达患者 3 年生存率均高于高表达患者,并且 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 是影响子宫内膜癌患者死亡的危险因素,提示临床检测子宫内膜癌的癌组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 表达水平,对患者预后具有重要意义。但是由于本研究取样范围较为单一,样本量较少,结果可能存在一定偏倚,而且仅对子宫内膜癌的癌组织及癌旁组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 进行了定量分析,未进行免疫组化染色及图像观察,后续会继续增加样本量进行深入探究,进一步验证本研究结果。本研究结果显示,子宫内膜癌的癌组织中 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 的表达与患者临床病理特征及预后密切相关。然而,本研究纳入的样本量较少,后续仍需增加样本量对本研究结果进行验证,且 HOXA-AS2、FOXD2-AS1、CRNDE 参与子宫内膜癌发生发展的具体机制仍需进一步探究。

参考文献

- [1] FERNANDEZ M E, SABADELL J, CONTRERAS P N. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a cochrane systematic review protocol[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(5): 2717-2731.
- [2] 邱菊, 严娅, 龚净娴, 等. miR-125b, miR-29a, miR-425-5p 在子宫内膜癌患者血清中表达水平变化及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(9): 1120-1123.
- [3] 贡继尧, 宋梓萌, 陈媛, 等. miR-181a 在子宫内膜癌中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(22): 2805-2807.
- [4] 张雅琳, 王建梅, 王羽, 等. 茯苓丸联合醋酸甲地孕酮对绝经后早期子宫内膜癌患者血清 hs-CRP, VEGF 含量, 免疫功能及生存质量的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(20): 2204-2208.
- [5] 吕永利, 耿力, 万盈璐, 等. 子宫内膜癌患者术后下肢淋巴水肿风险预测模型的构建及效果验证[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56(8): 1174-1180.
- [6] LI Z. Over expression of lncRNA HOXA-AS2 promotes the progression of oral squamous cell carcinoma by mediating SNX5 expression[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 59-60.
- [7] ZHENG F X, WANG X Q, ZHENG W X, et al. Long noncoding RNA HOXA-AS2 promotes cell migration and invasion via upregulating IGF-2 in non-small cell lung cancer as an oncogene[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4793-4799.
- [8] ZHANG H, LU Y, WANG J, et al. Downregulation of the long non coding RNA FOXD2-AS1 inhibits cell proliferation, migration and invasion in osteosarcoma[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 292-302.
- [9] 林方梁, 张杰, 曾丽霞, 等. lncRNA FOXD2-AS1 靶向 miR-1299 抑制口腔鳞癌细胞增殖和诱导凋亡的体外研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(9): 1312-1315.
- [10] 黄润华, 李利军, 陈思媛, 等. 下调 lncRNA CRNDE 表达抑制膀胱癌细胞增殖并诱导细胞凋亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(16): 1972-1976.
- [11] 中华医学会病理学分会女性生殖疾病学组. 子宫内膜癌病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(3): 214-219.
- [12] 贺英, 王静, 薛乾隆, 等. 绝经后宫腔积液患者血清 PKM2 和 CDCA5 检测对子宫内膜癌的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(14): 1726-1729.
- [13] 王云露, 樊学芬, 郭钰珍, 等. 子宫内膜癌筛查方法及其研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1597-1600.
- [14] 王晓诺, 包香香, 陈芳. 甲壳质酶蛋白 40, 糖类抗原 125 和人附睾蛋白 4 在子宫内膜癌病人血清中的表达及诊断价值[J]. *安徽医药*, 2021, 25(9): 1766-1770.
- [15] 谢德玲, 凌烈峰, 金洵. lncRNA HOXA-AS2 靶向 miR-520a-3p 调控卵巢癌细胞增殖, 迁移和侵袭[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(5): 501-507.
- [16] 陈升阳, 陈艳军, 胡水全, 等. lncRNA HOXA-AS2 在胰腺癌组织中的表达及对细胞增殖和侵袭力的影响[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(14): 1795-1799.
- [17] ZHANG Y, XU J, ZHANG S, et al. HOXA-AS2 promotes proliferation and induces epithelial-mesenchymal transition via the miR-520c-3p/GPC3 axis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2124-2138.
- [18] WANG F W, WU D L, CHEN J X, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 promotes the migration, invasion and stem-ness of bladder cancer via regulating miR-125b/Smad2 axis[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375(1): 1-10.
- [19] GUO F, GUO R, ZHANG L. Downregulation of lncRNA FOXD2-AS1 confers radio sensitivity to gastric cancer cells via miR-1913/SETD1A axis[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2022, 162(1): 10-27.
- [20] 刘向梅, 许达峰, 王春玲, 等. 长链非编码 RNA CRNDE 对胰腺癌细胞增殖, 迁移及侵袭的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(10): 2239-2245.
- [21] 李敏, 赵妍丽, 杜国波. 宫颈癌组织 lncRNA FOXD2-AS1, miR-506-5p 表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2020, 60(34): 71-74.
- [22] 高峰. 血清 miR-1182, CRNDE 水平与鼻咽癌淋巴结转移的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(8): 1264-1268.
- [23] 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.