

• 论 著 •

LncRNA CCAT2 和 miR-200a-3p 在宫颈癌患者血清中的表达水平及临床意义*

史跃燕¹, 曹晓莉^{1△}, 岑春伟¹, 申娴娟²

1. 江苏省南通市肿瘤医院检验科, 江苏南通 226000; 2. 南通大学附属医院检验医学中心, 江苏南通 226000

摘要:目的 检测长链非编码(LncRNA)结肠癌相关转录物 2(CCAT2)和微小 RNA-200a-3p(miR-200a-3p)在宫颈癌(CC)患者血清中的表达水平,探讨其辅助诊断价值。方法 收集 102 例 CC 患者、100 例健康对照者的血清标本。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-qPCR)的方法分别检测原发性 CC 患者、健康对照者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的表达水平,分析其与临床病理特征的关系。采用 Pearson 检验分析 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 在 CC 中表达水平的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 不同表达水平对 CC 患者生存的影响;应用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型分别进行单因素、多因素分析影响 CC 患者生存的独立风险因素。结果 原发性 CC 患者血清中 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平分别为 1.757(1.023~2.314),1.957(1.125~3.471),健康对照组血清中 CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平分别为 0.766(0.531~1.032),0.965(0.667~1.495),两者比较差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。CCAT2 的相对表达水平与 CC 患者肿瘤最大径、国际妇产科联合会(FIGO)分期、淋巴结是否转移、鳞状上皮细胞抗原(SCC-Ag)有关(均 $P < 0.05$),而 miR-200a-3p 的相对表达水平与患者 FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关(P 均 < 0.05)。原发性 CC 患者血清 CCAT2 与 miR-200a-3p 相对表达水平呈正相关($P = 0.035, r^2 = 0.044$)。CCAT2 高表达水平组 CC 患者生存率明显低于 CCAT2 低表达水平组 CC 患者生存率,差异有统计学意义($P = 0.0012$),miR-200a-3p 高表达水平组 CC 患者生存率与 miR-200a-3p 低表达水平组 CC 患者生存率差异无统计学意义($P = 0.259$)。单因素分析显示,淋巴结转移($P < 0.001$)和 CCAT2($P = 0.001$)与总生存期(OS)相关。多因素分析显示,淋巴结转移($HR = 5.568, 95\%CI: 2.284 \sim 13.573, P < 0.001$)和 LncRNA CCAT2 高表达($HR = 3.571, 95\%CI: 1.174 \sim 10.863, P = 0.025$)是与 OS 相关的独立风险因素。结论 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 在 CC 患者血清中明显升高,与 CC 的发生发展有一定的联系,可作为 CC 患者病情监测和预后判断的生物标志物。

关键词:宫颈癌; 结肠癌相关转录物 2; 微小 RNA-200a-3p

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.015

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2023)02-0205-06

文献标志码:A

The expression and clinical significance of LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in serum of patients with cervical cancer*

SHI Yueyan¹, CAO Xiaoli^{1△}, CEN Chunwei¹, SHEN Xianjuan²

1. Department of Laboratory, Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China; 2. Laboratory Medical Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To detect the expression levels of LncRNA colon cancer related transcript 2 (CCAT2) and microRNA-200a-3p (miR-200a-3p) in the serum of patients with cervical cancer and to explore their auxiliary diagnostic value. **Methods** Serum samples from 102 patients with primary cervical cancer and 100 healthy controls were collected. The expression levels of serum LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in patients with primary cervical cancer and healthy controls were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR). Pearson test was used to analyze the correlation between the expression of LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in cervical cancer. Kaplan Meier survival curve was used to analyze the effects of different expression levels of LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p on the survival of cervical cancer patients; Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used to analyze the independent risk factors af-

* 基金项目:南通市卫生和计划生育委员会指令性课题(WKZL2018051)。

作者简介:史跃燕,女,主管技师,主要从事分子生物学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 237254104@qq.com。

fecting the survival of cervical cancer patients. **Results** The relative expressions of LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in serum of patients with primary cervical cancer were 1.757 (1.023, 2.314) and 1.957 (1.125, 3.471), respectively. The relative expressions of LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in serum of healthy control group were 0.766 (0.531, 1.032) and 0.965 (0.667, 1.495), respectively. There was significant difference between the two groups (all $P < 0.001$). The relative expression of LncRNA CCAT2 was related to tumor size, FIGO stage, lymph node metastasis and Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC Ag) (all $P < 0.05$), while the relative expression of miR-200a-3p was related to FIGO stage, lymph node metastasis and SCC Ag (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between the relative expression of serum LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p in patients with primary CC ($P = 0.035, r^2 = 0.044$). The survival rate of CC patients in LncRNA CCAT2 high expression group was significantly lower than that in LncRNA CCAT2 low expression group ($P = 0.0012$). There was no significant difference between the survival rate of cervical cancer patients in miR-200a-3p high expression group and that in miR-200a-3p low expression group ($P = 0.259$). Univariate analysis showed that lymph node metastasis ($P < 0.001$) and LncRNA CCAT2 ($P = 0.001$) were associated with overall survival (OS). Multivariate analysis showed that lymph node metastasis ($HR = 5.568, 95\% CI: 2.284 - 13.573, P < 0.001$) and high expression of LncRNA CCAT2 ($HR = 3.571, 95\% CI: 1.174 - 10.863, P = 0.025$) were independent risk factors associated with OS. **Conclusion** LncRNA CCAT2 and miR-200a-3p are significantly increased in the serum of patients with cervical cancer, which are related to the occurrence and development of cervical cancer. They can be used as biomarkers for condition monitoring and prognosis judgment of patients with cervical cancer.

Key words: cervical cancer; LncRNA CCAT2; miR-200a-3p

宫颈癌(CC)是女性常见恶性肿瘤之一,每年约2.6万人死于CC^[1-2]。人乳头状瘤病毒(HPV)感染和基因突变是CC发生的重要因素,随着HPV疫苗的上市,对CC的预防有着重要意义。但CC的治疗仍是一个重要问题,尤其晚期患者死亡率达60%,因此需要了解CC的发生机制,为CC的治疗和预后提供新的思路和方法^[3]。CC的发生发展、侵袭转移是一个复杂的过程,基因的异常表达及调控发挥着至关重要的作用。

非编码RNAs是一类不编码蛋白质的RNA,越来越多的学者研究发现其可通过调节各种基因表达水平参与肿瘤发生发展^[4-6],尤其是微小RNA(miRNA)和长链非编码RNA(LncRNA)被证实不同肿瘤组织中异常表达。结肠癌相关转录物2(CCAT2)可以通过调控miR-200b/VEGF在骨肉瘤中充当癌基因^[7],XU等^[8]还揭示了LncRNA CCAT2通过上调八聚体结合转录因子4(OCT4)假基因1表达和激活Notch信号在三阴性乳腺癌(TNBC)中促进肿瘤发生和发展的新功能。miR-200a-3p位于人类染色体1p36.33区,一些研究表明miR-200a-3p在卵巢癌、膀胱癌中为癌基因,促进肿瘤的发生发展^[9-10]。本文通过检测CC患者血清中LncRNA CCAT2和miR-200a-3p相对表达水平,分析其与临床病理特征、患者预后的关系,初步探讨LncRNA CCAT2和miR-200a-3p调控CC发生、发展的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年11月至2017年6月经

南通市肿瘤医院(下称本院)病理科确诊的原发性CC患者102例,年龄30~76岁,中位年龄52岁。健康对照组为同期本院体检中心的体检健康者100例,年龄24~69岁,中位48岁。纳入标准:(1)所有CC患者手术前未进行放、化疗及生物免疫治疗,且无其他并发症;(2)肿瘤分期、分型参照2010年美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册^[11];排除标准:(1)严重的免疫系统病变患者;(2)严重感染疾病患者;(3)严重心、肝、肾等器官疾病患者;(4)妊娠及哺乳期女性。本研究经医院医学伦理学委员会批准,所有受试者知情同意。

1.2 仪器与试剂 血清总RNA提取试剂盒:北京百泰克生物技术有限公司;美国Thermo公司逆转录试剂盒RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit;上海生工生物工程股份有限公司LncRNA CCAT2和内参GAPDH上、下游引物、miR-200a-3p及内参U6茎环上、下游引物;美国Bio-Rad公司基因扩增仪;德国Roche公司SYBR Green I染料;深圳市新产业生物医学工程有限公司Maglumi全自动化学发光仪和德国罗氏诊断有限公司E601化学发光仪。

1.3 方法

1.3.1 RNA提取及cDNA合成 采用血清RNA提取试剂盒按说明提取血清总RNA,用紫外分光光度计测量RNA吸光度,计算RNA样品的 A_{260}/A_{280} ,比值在1.8~2.0表明所抽提RNA纯度较好。将提取好的RNA使用RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒逆转录合成cDNA。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测 用 RT-qPCR 扩增仪进行荧光定量 PCR 检测。LncRNA CCAT2 扩增反应体系:SYBR Green I mix 10 μ L, cDNA 3 μ L,上游引物 1 μ L,下游引物 1 μ L,无酶水 5 μ L,总体积 20 μ L。PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C,5 min; 95 $^{\circ}$ C,15 s;61 $^{\circ}$ C,30s;72 $^{\circ}$ C,30 s,共 45 个循环。miR-200a-3p 扩增反应体系为:SYBR Green I mix 10

μ L,cDNA 4 μ L,上游引物 0.5 μ L,下游引物 0.5 μ L,无酶水 5 μ L,总体积 20 μ L。PCR 反应条件为:95 $^{\circ}$ C,10 min;95 $^{\circ}$ C,15 s;58 $^{\circ}$ C,32s,40 个循环。LncRNA CCAT2 以 GAPDH 为内参,miR-200a-3p 以 U6 茎环为内参,每个标本设 2 个复孔,结果取其均值。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来表示目标基因的相对表达水平。PCR 引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列

RNA	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
LncRNA CCAT2	CCC TGG TCA AAT TGC TAA ACC T	TTA TTC GTC CCT CTG TTT TAT GGA T
GADPH	TGA TGA CAT CAA GAA GGT GGT GAA G	TCC TTG GAG GCC CAG TGG GCC AT
miR-200a-3p	GCG CCT AAC ACT GTC TGG TAA	CAG CCA CAA AAG AGC ACA AT
U6	CTC GCT TCG GCA GCA CA	TGG TGT CGT GGA GTC G

1.3.3 鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)水平检测 采用深圳市新产业生物医学工程有限公司 Maglumi 全自动化学发光仪以电化学发光法测定 CC 患者血清中 SCC-Ag 的含量。

1.4 随访 对 102 例原发性 CC 患者进行电话随访,每隔 3 个月随访 1 次,随访时间为患者死亡或截止到 2021 年 12 月。其中,随访时间最长为 73 个月,最短为 5 个月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析。组间比较采用 *t* 检验,非正态计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 检验进行相关性分析。用 GraphPad Prism 5 作图软件进行绘图。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 对 CC 患者总生存期(OS)的影响。采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型分别进行单因素和多因素分析影响 CC 患者生存的独立风险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 原发性 CC 组及健康对照组血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平的比较 采用 RT-qPCR 的方法检测 102 例原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平分别为 1.757(1.023~2.314)、1.957(1.125~3.471),100

例健康对照者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平分别为 0.766(0.531~1.032)、0.965(0.667~1.495),结果显示原发性 CC 患者血清中 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。结果见表 2。

2.2 原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 相对表达水平与其临床病理特征的关系 原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平与患者年龄、绝经期、肿瘤最大径、国际妇产科联合会(FIGO)分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 的分析显示,LncRNA CCAT2 的相对表达水平与患者肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关(均 *P*<0.05),而 miR-200a-3p 的相对表达水平与患者 FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关(均 *P*<0.05)。结果见表 3。

表 2 CC 组及健康对照组血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达量[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

分组	LncRNA CCAT2	miR-200a-3p
CC 组	1.757(1.023~2.314)	1.957(1.125~3.471)
健康对照组	0.766(0.531~1.032)	0.965(0.667~1.495)
<i>t</i>	9.813	6.819
<i>P</i>	<0.0001	<0.0001

表 3 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平与临床病理特征的关系[*M*(*P*₂₅~*P*₇₅)]

临床病理特征	<i>n</i>	LncRNA CCAT2	χ^2	<i>P</i>	miR-200a-3p	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			1.380	0.309		0.589	0.542
≤50	39	1.537(1.021~2.362)			1.775(1.035~3.471)		
>50	63	1.749(1.043~2.314)			2.072(1.335~3.981)		
绝经期			0.884	0.432		0.163	0.697
是	49	1.745(1.283~2.378)			1.987(1.245~3.487)		
否	53	1.765(1.057~2.282)			1.921(1.214~3.774)		

续表 3 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平与临床病理特征的关系[$M(P_{25} \sim P_{75})$]							
临床病理特征	<i>n</i>	LncRNA CCAT2	χ^2	<i>P</i>	miR-200a-3p	χ^2	<i>P</i>
肿瘤最大径(cm)			10.006	0.003		1.384	0.321
≤4	47	1.125(0.941~1.891)			1.885(1.132~2.847)		
>4	55	1.981(1.475~2.785)			2.072(1.214~3.774)		
FIGO 分期(期)			6.312	0.043		6.130	0.047
I A1~I b1	24	1.371(0.877~1.790)			1.614(1.073~1.957)		
>I b1~II a2	72	1.816(1.347~2.343)			2.214(1.473~3.775)		
≥II b2	6	3.954(2.114~5.452)			2.006(0.796~6.754)		
淋巴结转移			5.346	0.024		9.506	0.003
阴性	81	1.687(1.110~2.114)			1.789(1.132~2.510)		
阳性	21	2.321(1.745~3.541)			3.981(2.418~5.078)		
SCC-Ag			10.945	0.001		6.713	0.011
阴性	54	1.558(1.021~1.987)			1.743(1.115~2.368)		
阳性	48	1.411(1.637~3.322)			2.495(1.713~4.287)		

2.3 原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2 相对表达水平与 miR-200a-3p 相对表达水平的相关性 用 Pearson 检验分析原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2 与 miR-200a-3p 相对表达水平的相关性,结果显示 LncRNA CCAT2 与 miR-200a-3p 相对表达水平呈正相关($r^2=0.044, P=0.035$)。见图 1。

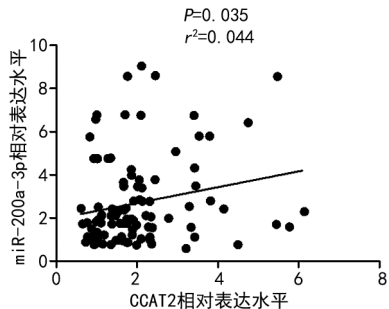


图1 CC 患者血清 LncRNA CCAT2 相对表达水平与 miR-200a-3p 相对表达水平的相关性

2.4 原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 相对表达水平对患者预后的影响 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 102 例 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 相对表达水平对 CC 患者 5 年 OS 的影响。以 LncRNA CCAT2 相对表达水平的四分位数将 CC 患者进行分组,分为 LncRNA CCAT2 高表达水平组($\geq 1.757, 51$ 例)和 CCAT2 低表达水平组($< 1.757, 51$ 例),分析显示 LncRNA CCAT2 高表达水平组 CC 患者生存率明显低于 LncRNA CCAT2 低表达水平组 CC 患者生存率,差异有统计学意义($P=0.0012$),结果见图 2。以 miR-200a-3p 相对表达水平的四分位数将 CC 患者进行分组,分为 miR-200a-3p 高表达水平组($\geq 1.957, 52$ 例)和 miR-200a-3p 低表达水平组($< 1.957, 50$ 例),miR-200a-3p 高表达水平组 CC 患者生存率与 miR-200a-

3p 低表达组 CC 患者生存率差异无统计学意义($P=0.259$),结果见图 3。

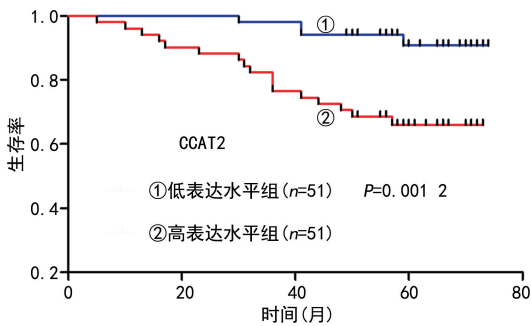


图2 血清 LncRNA CCAT2 相对表达水平对 CC 患者预后的影响

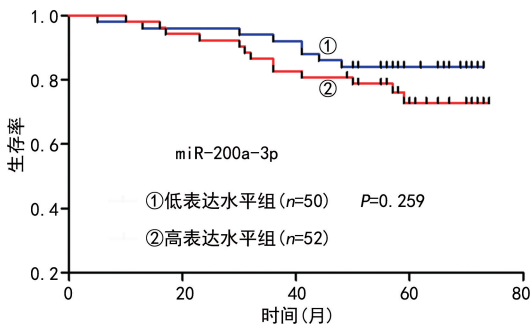


图3 血清 miR-200a-3p 相对表达量对 CC 患者预后的影响

2.5 单因素、多因素分析影响 CC 患者生存的独立风险因素 Kaplan-Meier 法进行单因素分析 CC 患者年龄、绝经、肿瘤最大径、FIGO 分期、SCC-Ag、miR-200a-3p 与 OS 不相关(均 $P>0.05$),而淋巴结转移($P<0.001$)和 LncRNA CAT2($P=0.001$)与 OS 相关。见表 4。

通过 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,进一步评估 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 对 CC 患者

预后价值。在多因素分析中,淋巴结转移 CC 患者死亡风险是非转移患者的 5.568 倍,LncRNA CCAT2 ≥ 1.757 的 CC 患者死亡风险是 LncRNA CCAT2 < 1.757 患者的 3.571 倍,淋巴结转移($HR = 5.568, 95\%CI: 2.284 \sim 13.573, P = 0.000$)和 LncRNA CCAT2 高表达($HR = 3.571, 95\%CI: 1.174 \sim 10.863, P = 0.025$)是与 OS 相关的独立风险因素。见表 5。

表 4 Kaplan-Meier 法单因素分析 CC 患者生存的风险因素

研究因素	χ^2	P
年龄	1.342	0.250
是否绝经	0.272	0.602
肿瘤最大径	1.139	0.709
FIGO 分期	2.427	0.119
是否淋巴结转移	26.924	<0.001
SCC-Ag	1.280	0.258
LncRNA CCAT2	10.415	0.001
miR-200a-3p	2.518	0.113

表 5 Cox 多因素分析 CC 患者生存的风险因素

研究因素	β	SE	Wald χ^2	HR	HR95% 置信区间	P
淋巴结转移阳性	1.717	0.455	14.263	5.568	2.284~13.573	<0.001
LncRNA CCAT2 ≥ 1.757	1.237	0.568	5.029	3.571	1.174~10.863	0.025

3 讨 论

CC 早期症状多不明显,容易被忽视,目前,细胞学检查和 HPV 的检测是 CC 的早期筛查的重要手段。随着基因芯片技术的发展,CC 的发病机制成为越来越多的研究者关注的重点,近年来多项研究表明,CC 组织中 LncRNA 的升高或降低与 CC 的发生、侵袭及预后密切相关。LncRNA 原本被认为缺乏编码功能,随着研究探索的深入,发现 LncRNA 通过调节其下游目标基因,在多种恶性肿瘤中异常表达,同时也可作为人类多种癌症的诊断或预后生物标志物或治疗靶点。

LncRNA CCAT2 是一个 1 752 bp 的 LncRNA,最初被发现在结直肠癌中高表达。LncRNA CCAT2 位于染色体 8q24.21 上,其基因座含有单核苷酸多态性(SNP)位点 rs6983267,已被证明与多种恶性肿瘤的风险增加有关^[12]。LncRNA CCAT2 是一种潜在的新型癌症标志物,CHEN 等^[13]分析表明 LncRNA CCAT2 的表达增加了核糖体生物发生和蛋白质合成相关基因的表达,LncRNA CCAT2 直接与增殖阻断蛋白 1(BOP1)核糖体生物发生因子相互作用,BOP1 通过增加调节染色体分离的极光激酶 B 的活性促进

染色体不稳定和癌症的发生,并增加对 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂的耐药性。WANG 等^[14]发现 LncRNA CCAT2 作为竞争性内源性 RNA 通过与 miR-493-5p 结合上调环腺苷酸应答元件结合蛋白(抗原)抗体(CREB1)的表达。CREB1 的过度表达或 miR-493-5p 的下调对抗了 LncRNA CCAT2 基因敲除对 CC 细胞增殖和上皮间质转化(EMT)的影响。

MiRNAs 是一种小的非编码 RNA,通过 mRNA 靶点切割、降解或直接翻译抑制,在转录后调节蛋白质编码基因的表达。miR-200a 属于 miR-200 家族成员,通过调节不同信号通路,在肿瘤发生发展中起着重要作用。miR-200a-3p 的高表达水平与肿瘤大小、肿瘤转移和 TNM 分期显著相关,miR-200a-3p 可能通过调节原钙黏附蛋白 9(PCDH9)在卵巢癌中发挥致癌作用^[9]。WAN 等^[10]研究发现 miR-200a-3p 的过度表达促进了膀胱癌细胞的增殖、迁移、侵袭、细胞周期和炎性细胞因子的释放,但抑制了细胞凋亡,并且 miR-200a-3p 可能通过靶基因 A20 在人类膀胱癌中作为癌基因发挥作用。

本研究对 102 例原发性 CC 患者和 100 例健康对照者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平进行检测,原发性 CC 患者血清中 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 的相对表达水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此结果表明 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 可能成为 CC 的辅助诊断指标。LncRNA CCAT2 的相对表达水平与患者肿瘤最大径、FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关(均 $P < 0.05$),而 miR-200a-3p 的相对表达水平与患者 FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关(均 $P < 0.05$)。提示 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 表达水平可成为 CC 患者恶性程度、疾病进展的辅助观察指标。Pearson 检验分析原发性 CC 患者血清 LncRNA CCAT2 与 miR-200a-3p 相对表达水平呈正相关($P < 0.05$)。另一些研究中发现 miR-200 在肿瘤进展过程发挥下调作用,并作为 EMT、肿瘤细胞侵袭和转移的关键抑制基因。WEI 等^[15]研究结果表明肺腺癌转移相关转录子 1(MALAT1)的表达水平与 miR-200a-3p 的表达水平呈负相关,通过调节 miR-200a-3p/PDL1 轴促进非小细胞肺癌(NSCLC)的进展。miR-200a-3p 在胃癌组织中表达下调,miR-200a-3p 过表达抑制 GC 细胞增殖、细胞周期和细胞迁移^[16]。因此可认为,miR-200a-3p 在不同肿瘤中发挥着不同的生物学功能。

采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 102 例 CC 患者血清 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 相对表达水平对 CC 患者 5 年 OS 的影响,显示 LncRNA CCAT2 高表达水平组 CC 患者生存率明显低于 LncRNA

CCAT2 低表达水平组 CC 患者生存率,差异有统计学意义($P<0.05$),CAI 等^[17]报道也显示 LncRNA CCAT2 高表达水平胰腺癌的患者生存时间明显缩短。miR-200a-3p 高表达水平组 CC 患者生存率与 miR-200a-3p 低表达水平组 CC 患者生存率差异无统计学意义($P<0.05$)。

通过 Kaplan-Meier 法和 Cox 比例风险回归模型分别进行单因素、多因素分析,在单因素分析中淋巴结转移和 LncRNA CCAT2 与 OS 相关(均 $P<0.05$)。在多因素分析中,淋巴结转移和 LncRNA CCAT2 高表达水平是影响 CC 患者生存的独立风险因素(均 $P<0.05$),表明 LncRNA CCAT2 可成为 CC 患者潜在的治疗靶点和预后分子,LncRNA CCAT2 和 miR-200a-3p 对 CC 的具体调控机制还不是很清楚,需要后续进一步研究。

综上所述,LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 在 CC 患者血清中高表达水平,LncRNA CCAT2 表达水平与 CC 患者肿瘤大小、FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag、OS 有关,且是 CC 患者预后不良的独立风险因素,miR-200a-3p 与 CC 患者 FIGO 分期、淋巴结是否转移、SCC-Ag 有关,提示 LncRNA CCAT2、miR-200a-3p 与 CC 的发生发展有一定的联系,可作为患者病情监测和预后判断的生物标志物。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 宫颈癌诊疗规范 (2018 年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6 (3):33-43.

[2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[3] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Cervical cancer, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1): 64-84.

[4] SARFI M, ABBASTABAR M, KHALILI E. Long non-coding RNAs biomarker-based cancer assessment[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):16971-16986.

[5] KHAN A Q, AHMED E I, ELAREER N R, et al. Role of miRNA-regulated cancer stem cells in the pathogenesis of human malignancies[J]. Cells, 2019, 8(8):840.

[6] SINGH N, RAMNARINE V R, SONG H J, et al. The long noncoding RNA H19 regulates tumor plasticity in neuroendocrine prostate cancer[J]. Nat Commun, 2021,

12(1):7349.

[7] LIU J, KONG D, SUN D, et al. Long noncoding RNA CCAT2 acts as an on cogene in osteosarcoma through regulation of miR-200b/VEGF[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):2994-3003.

[8] XU Z, LIU C, ZHAO Q, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes oncogenesis in triple-negative breast cancer by regulating stemness of cancer cells[J]. Pharmacol Res, 2020, 152:104628.

[9] SHI C, YANG Y, ZHANG L, et al. MiR-200a-3p promoted the malignant behaviors of ovarian cancer cells through regulating PCDH9[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:8329-8338.

[10] WAN P, CHEN Z L, HUANG M Z, et al. miR-200a-3p facilitates bladder cancer cell proliferation by targeting the A20 gene[J]. Transl Androl Urol, 2021, 10(11): 4262-4274.

[11] EDGE S B, BYRD D R, COMPTON C C, et al. AJCC cancer staging manual[J]. New York: Springer, 2010, 201-210.

[12] LING H, SPIZZO R, ATLASI Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer [J]. Genome Res, 2013, 23:1446-1461.

[13] CHEN B Q, DRAGOMIR P M, FABRIS L, et al. The long noncoding RNA CCAT2 induces chromosomal instability through BOP1-AURKB signaling[J]. Gastroenterology, 2020, 159(6):2146-2162.

[14] WANG J, LIU Y, CAI H B, et al. Long coding RNA CCAT2 enhances the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of cervical carcinoma cells via the microRNA-493-5p/CREB1 axis[J]. Bioengineered, 2021, 12 (1):6264-6274.

[15] WEI S, WANG K, HUANG X, et al. LncRNA MALAT1 contributes to non-small cell lung cancer progression via modulating miR-200a-3p/programmed deathligand 1 axis [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33: 2058738419859699.

[16] JIA C H, ZHANG Y R, XIE Y, et al. miR-200a-3p plays tumor suppressor roles in gastric cancer cells by targeting KLF12[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3697-3703.

[17] CAI Y, LI X M, SHEN P, et al. CCAT2 is an oncogenic long non-coding RNA in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Biol Res, 2018, 51:1.