

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.018

论著·临床

# 血清 LncRNA NEAT1、TFF1 在视网膜母细胞瘤中的表达及预后评估价值

万宇, 邹云春, 王岚, 李娜, 何艺岚, 王淑



基金项目: 四川省卫生健康科研课题普及项目(19PJ224)

作者单位: 637000 四川南充, 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院眼科(万宇、邹云春、王岚、李娜、何艺岚), 儿科(王淑)

通信作者: 王岚, E-mail: 187195689@qq.com

**【摘要】** 目的 分析视网膜母细胞瘤(Rb)患儿血清长链非编码 RNA 核内富集转录物 1(LncRNA NEAT1)、三叶因子 1(TFF1)表达及预后评估价值。方法 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院眼科手术治疗的 Rb 患儿 85 例作为 Rb 组,以同期体检健康者 60 例为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA NEAT1 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 TFF1;分析血清 LncRNA NEAT1、TFF1 与临床病理特征的关系;Cox 回归分析 Rb 预后影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA NEAT1、TFF1 对 Rb 患儿预后的评估价值。结果 Rb 组血清 LncRNA NEAT1 水平高于健康对照组,血清 TFF1 低于健康对照组( $t/P = 38.305 / < 0.001, 34.858 / < 0.001$ )。与肿瘤直径  $< 20$  mm、病理分化型 Rb 患儿比较,肿瘤直径  $\geq 20$  mm、未分化型 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 较高, TFF1 较低(LncRNA NEAT1:  $t/P = 17.925 / < 0.001, 16.848 / < 0.001$ ; TFF1:  $t/P = 12.505 / < 0.001, 8.120 / < 0.001$ )。血清 LncRNA NEAT1 高表达组 3 年无进展生存率低于低表达组(57.50% vs. 88.89%), TFF1 低表达组 3 年无进展生存率低于高表达组(57.14% vs. 90.70%)(Log rank  $\chi^2/P = 13.551 / < 0.001, 15.310 / < 0.001$ )。病理未分化型、血清 LncRNA NEAT1 升高是影响 Rb 预后的危险因素,血清 TFF1 升高是其保护因素[HR(95% CI) = 1.523(1.147 ~ 2.024), 1.473(1.108 ~ 1.957), 0.612(0.413 ~ 0.908)];血清 LncRNA NEAT1、TFF1 及二者联合预测 Rb 预后的曲线下面积分别为 0.836、0.861、0.921,二者联合大于血清 LncRNA NEAT1、TFF1 单项检测( $Z = 4.823, 4.312, P$  均  $< 0.001$ )。结论 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 升高,血清 TFF1 水平降低,两者与肿瘤最大径及病理分型有关,均是影响 Rb 患儿预后的因素,两者联合有助于评估患者预后。

**【关键词】** 视网膜母细胞瘤;长链非编码 RNA 核内富集转录物 1;三叶因子 1;预后预测;儿童**【中图分类号】** R739.7 **【文献标识码】** A

**The expression and prognostic value of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 in retinoblastoma** Wan Yu\*, Zou Yun-chun, Wang Lan, Li Na, He Yilan, Wang Shu. \*Department of Ophthalmology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University Nanchong Hospital, Sichuan Province, Nanchong 637000, China

Funding program: Sichuan Province Health Research Project Popularization Project (19PJ224)

Corresponding author: Wang Lan, E-mail: 187195689@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and prognostic value of serum long chain non coding RNA nuclear enriched transcript 1(LncRNA NEAT1) and trefoil factor 1(TFF1) in children with retinoblastoma(Rb). **Methods** Eighty-five Rb patients who underwent ophthalmic surgery at Ophthalmology Department of Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University Nanchong Hospital from January 2018 to January 2021 were selected as the Rb group, while 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Real time fluorescence quantitative PCR was used to detect serum LncRNA NEAT1 levels, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum TFF1 levels; the relationship between serum LncRNA NEAT1, TFF1 and clinical pathological characteristics was analyzed; the evaluation value of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 in Rb patients was analyzed by job characteristic curve of subjects. **Results** The serum LncRNA NEAT1 in the Rb group was ( $3.12 \pm 0.43$ ) higher than that in the healthy control group ( $0.82 \pm 0.21$ ), the serum TFF1 of the Rb group was ( $22.14 \pm 4.61$ )  $\mu\text{g/L}$ , which was lower than that of the healthy control group ( $64.01 \pm 9.63$ )  $\mu\text{g/L}$  ( $t/P = 38.305 / < 0.001, 34.858 / < 0.001$ ). Compared with patients with tumor diameter  $< 20$  mm and pathologically differentiated Rb, patients with tumor diameter  $\geq 20$  mm and

undifferentiated Rb had higher serum LncRNA NEAT1 and lower TFF1 (Lnc RNANEAT1: $t/P = 17.925 / < 0.001, 16.848 / < 0.001$ ; TFF1: $t/P = 12.505 / < 0.001, 8.120 / < 0.001$ ). The 3-year progression free survival rate of the high expression group of serum LncRNA NEAT1 was lower than that of the low expression group (57.50% vs. 88.89%), and the 3-year progression free survival rate of the low expression group of TFF1 was lower than that of the high expression group (57.14% vs. 90.70%) (Log rank  $\chi^2/P = 13.551 / < 0.001, 15.310 / < 0.001$ ); Pathologically undifferentiated type and high serum LncRNA NEAT1 were risk factors affecting the prognosis of Rb, while high serum TFF1 was a protective factor [HR (95%)CI=1.523 (1.147 - 2.024), 1.473 (1.108 - 1.957), 0.612 (0.413 - 0.908)]; The area under the curve of serum LncRNA NEAT1, TFF1, and their combined prediction of Rb prognosis were 0.836, 0.861, and 0.921, respectively, which were larger than the single detection of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 ( $Z=4.823, 4.312, P<0.001$ ). **Conclusion** Serum LncRNA NEAT1 levels increase and serum TFF1 levels decrease in Rb patients, both of which are related to the maximum tumor diameter and pathological classification, and are factors affecting the prognosis of Rb patients. The combination of the two can help evaluate the prognosis of patients.

**【Key words】** Retinoblastoma; Long chain non coding RNA nuclear enriched transcript 1; Trefoil factor 1; Prediction of prognosis; Children

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, Rb) 是儿童常见的原发性眼内恶性肿瘤,全球发病率为 1/28 000 ~ 1/16 000<sup>[1]</sup>。目前 Rb 治疗包括手术、化疗等,但肿瘤耐药仍然是治疗失败的主要原因<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA 核内富集转录物 1 (long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1, LncRNA NEAT1) 定位于核旁斑,参与 mRNA 的编辑及基因表达调控<sup>[3]</sup>。研究表明,LncRNA NEAT1 在胶质瘤、结直肠癌中表达上调,其能与磷酸甘油酸激酶 1 的 M1 结构域相互作用,促进胶质瘤糖酵解及增殖<sup>[4-5]</sup>。三叶因子 1 (trefoil factor 1, TFF1) 属于三叶因子家族成员,参与促进胃肠黏膜上皮的分化、迁移及修复等生物学过程的调控<sup>[6]</sup>。研究表明,乳腺癌中 TFF1 的表达下调能够诱导转录因子插头框 A1 的表达,促进肿瘤增殖及侵袭转移<sup>[7]</sup>。目前 Rb 中血清 LncRNA NEAT1、TFF1 表达及其临床预后评估价值尚不清楚。本研究通过检测 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1、TFF1 水平,分析两者与临床特征的关系,探讨两者的预后评估价值,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院眼科手术治疗的 Rb 患儿 85 例作为 Rb 组,男 50 例,女 35 例;年龄 1 ~ 7 (2.76 ± 0.61) 岁;病程 2 d ~ 4 年,平均 (161.23 ± 41.12) d;病变部位:左侧 41 例,右侧 44 例;肿瘤直径:≥20 mm 41 例, < 20 mm 44 例;生长方式:内生型 42 例,外生型 43 例;肿瘤分期:眼内期 56 例,青光眼期 18 例,眼外期 11 例;病理分型:未分化型 28 例,分化型 57 例;均无 Rb 家族遗传史。以同期体检健康儿童 60 例为健康对照组,男 36 例,女 24 例;年龄 1 ~ 7 (2.81 ± 0.72) 岁。2 组受试人员性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究通过医院伦理委员

会审核批准 (20180102-2),受试儿家属知情同意并签署知情同意书。

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准:①均为单眼发病,年龄 ≥ 1 岁,经病理学明确诊断为视网膜母细胞瘤;②首次诊治;③均有完善的眼部 CT、MR 眼底检查、病理学检查及随访资料。(2) 排除标准:①既往接受化疗、局部放疗等治疗;②合并先天性心脏病、血液系统疾病及遗传代谢性疾病等;③合并其他恶性肿瘤。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 LncRNA NEAT1 检测:**采用实时荧光定量 PCR 法 (实时荧光定量 PCR 仪购自美国赛默飞公司,型号 StepOnePlus。SYBR Green Premix ExTaq II 试剂盒购自日本 Takara 公司,货号 RR820A)。于患儿入院时和健康对照组体检时采集空腹肘静脉血 4 ml,离心留取上层血清待测。采用 Trizol 试剂提取血清中 RNA,分光光度计 (美国赛默飞公司,型号 NanoDrop2000) 检测 RNA 纯度合格后,将 RNA 反转录为 cDNA 进行后续反应。引物由深圳华大公司设计合成。引物序列:LncRNA NEAT1 上游 5'-GGCGGG-GACTACAGAGGATT-3'、下游 5'-CGGAGTAGAGAAT-ACGTCCTGC-3',GAPDH 上游 5'-GTGCCGCGTGTCTGTAA-3'、下游 5'-GCTTAACGGAAACCGAACCC-3'。反应体系 10 μl: cDNA 1 μl, 2 × SYBR Green Premix ExTaq II 5 μl, 上游和下游引物分别 0.5 μl, DEPC 水 3 μl。程序:94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 65℃ 34 s, 70℃ 30 s, 共计 35 个循环。2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算组织中 LncRNA NEAT1 的相对表达量。

**1.3.2 血清 TFF1 检测:**采用酶联免疫吸附试验检测。上述血清按照 TFF1 试剂盒 (上海抚生生物科技公司,货号 A101622) 说明书中实验步骤进行操作。反应结束后采用多功能酶标仪 (购自美国赛默飞公司,

型号 Varioskan LUX) 检测 450 nm 处的吸光度值, 参考标准品构建的标准曲线, 计算样品浓度。

1.3.3 治疗效果及预后评估: 患儿住院期间均接受初始经眼动脉灌注化学药物联合局部治疗(激光或冷冻)。化疗方案采用卡铂 + 马法兰 + 拓扑替康化疗方案, 4 周为 1 疗程, 共 4 个疗程。患儿出院后进行定期门诊和电话随访, 每 3 ~ 6 个月 1 次, 随访 3 年, 随访截止至 2024 年 2 月。记录患儿随访期内肿瘤复发(肿瘤退化后瘤体再次生长或出现视网膜下种植复发)、新发(治疗随访期间出现新发肿瘤)、转移及死亡情况, 并记录患儿自出院至出现肿瘤复发、新发、转移及死亡的时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 采用 Kaplan Meier 法(K-M 曲线)分析 LncRNA NEAT1、TFF1 表达与 Rb 患儿预后的关系; Cox 回归分析筛选影响 Rb 预后的因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LncRNA NEAT1、TFF1 水平对 Rb 患儿预后的评估价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA NEAT1、TFF1 比较 Rb 组血清 LncRNA NEAT1 为(3.12 ± 0.43), 高于健康对照组的(0.82 ± 0.21); Rb 组血清 TFF1 为(22.14 ± 4.61) μg/L, 低于健康对照组的(64.01 ± 9.63) μg/L(*t*/*P* = 38.305/ < 0.001, 34.858/ < 0.001)。

2.2 不同临床病理特征血清 LncRNA NEAT1、TFF1 比较 与肿瘤直径 < 20 mm、病理分化型 Rb 患儿比

较, 肿瘤直径 ≥ 20 mm、未分化型 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 升高, 而血清 TFF1 降低, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

2.3 血清 LncRNA NEAT1、TFF1 与 Rb 患儿预后的关系 85 例 Rb 患儿随访结束时, 出现肿瘤进展 22 例, 其中死亡 5 例, 复发 12 例, 转移 5 例。血清 LncRNA NEAT1 高表达(≥ 3.12)患者 3 年无进展生存率低于低表达(< 3.12)患者[57.50% (23/40) vs. 88.89% (40/45)](Log rank  $\chi^2 = 13.551, P < 0.001$ )。TFF1 低表达(< 22.14 μg/L)患者的 3 年无进展生存率低于高表达(≥ 22.14 μg/L)患者[57.14% (24/42) vs. 90.70% (39/43)](Log rank  $\chi^2 = 15.310, P < 0.001$ ), 见图 1、2。

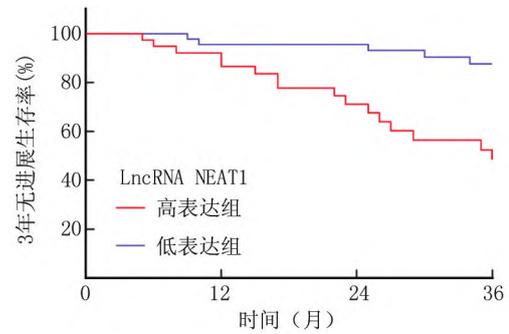


图 1 LncRNA NEAT1 高、低表达组 3 年无进展生存率的 K-M 曲线

Fig. 1 K-M curve analysis of the difference in 3-year progression free survival rate between LncRNA NEAT1 high and low expression groups

表 1 不同临床病理特征 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1、TFF1 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 with different clinical pathological features

项目	例数	LncRNA NEAT1	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TFF1 (μg/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	50	3.15 ± 0.40	0.754	22.62 ± 4.57	1.170	0.246
	女	35	3.08 ± 0.45		21.45 ± 4.66		
年龄	< 3 岁	45	3.17 ± 0.41	1.193	22.26 ± 4.59	0.246	0.806
	≥ 3 岁	40	3.06 ± 0.44		22.01 ± 4.78		
病变部位	左侧	41	3.19 ± 0.44	1.483	22.30 ± 4.65	0.310	0.757
	右侧	44	3.05 ± 0.43		21.99 ± 4.57		
肿瘤直径	≥ 20 mm	41	3.98 ± 0.40	17.925	15.69 ± 4.22	12.505	< 0.001
	< 20 mm	44	2.32 ± 0.45		28.15 ± 4.91		
生长方式	内生型	42	3.20 ± 0.47	1.692	22.85 ± 5.07	1.394	0.167
	外生型	43	3.04 ± 0.40		21.44 ± 4.23		
肿瘤分期	眼内期	56	3.06 ± 0.40	3.150	22.01 ± 4.58	0.114	0.900
	青光眼期	18	3.18 ± 0.44		22.20 ± 4.64		
	眼外期	11	3.33 ± 0.46		22.70 ± 4.68		
病理分型	未分化型	28	4.20 ± 0.46	16.848	16.25 ± 4.23	8.120	< 0.001
	分化型	57	2.59 ± 0.39		25.03 ± 4.89		

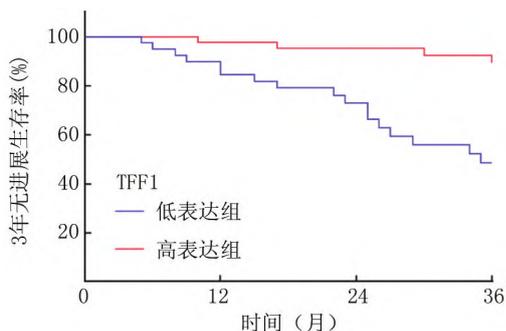


图 2 TFF1 高、低表达组 3 年无进展生存率的 K-M 曲线

Fig. 2 K-M curve analysis of the difference in 3-year progression free survival rate between TFF1 high and low expression groups

2.4 多因素 Cox 回归分析影响 Rb 预后的因素 以 Rb 不良预后为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:病理未分化型、血清 LncRNA NEAT1 升高是影响 Rb 预后的危险因素,血清 TFF1 升高是保护因素( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析影响 Rb 预后的因素

Tab. 2 Factors influencing Rb prognosis in multivariate Cox regression analysis

项目	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
肿瘤直径 $\geq 20$ mm	0.208	0.114	3.329	0.102	1.231	0.985 ~ 1.539
病理未分化型	0.421	0.145	8.430	<0.001	1.523	1.147 ~ 2.024
LncRNA NEAT1 高	0.387	0.145	7.123	<0.001	1.473	1.108 ~ 1.957
TFF1 高	-0.491	0.201	5.967	<0.001	0.612	0.413 ~ 0.908

2.5 血清 LncRNA NEAT1、TFF1 对 Rb 预后的评估价值 绘制血清 LncRNA NEAT1、TFF1 对 Rb 预后的评估价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LncRNA NEAT1、TFF1 及二者联合预测 Rb 预后的 AUC 分别为 0.836、0.861、0.921,二者联合预测 Rb 预后的 AUC 大于血清 LncRNA NEAT1、TFF1 单项检测( $Z = 4.823、4.312, P$  均  $< 0.001$ ),见表 3、图 3。

表 3 血清 LncRNA NEAT1、TFF1 对 Rb 预后的评估价值

Tab. 3 Evaluation value of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 for Rb prognosis

项目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
LncRNA NEAT1	3.12	0.836	0.791 ~ 0.864	0.794	0.811	0.605
TFF1	20.14 $\mu\text{g/L}$	0.861	0.830 ~ 0.897	0.813	0.818	0.631
二者联合		0.921	0.891 ~ 0.945	0.881	0.795	0.676

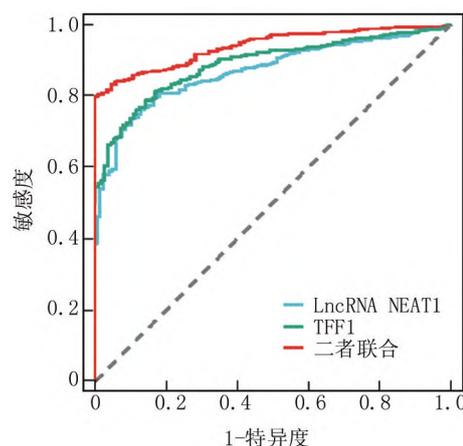


图 3 ROC 曲线分析血清 LncRNA NEAT1、TFF1 对 Rb 预后的评估价值

Fig. 3 ROC curve analysis of the prognostic value of serum LncRNA NEAT1 and TFF1 for Rb

### 3 讨论

Rb 是小儿最常见的视网膜恶性肿瘤,与 Rb 基因突变有关,5 岁以下儿童最为常见。目前 Rb 的临床治疗主要以手术、化疗等综合治疗为主,5 年生存率为 60% ~ 90%<sup>[8]</sup>。但由于肿瘤存在异质性,不同患儿治疗的反应存在较大差异,并且长期化疗可能形成化疗耐药<sup>[9]</sup>。因此,深入研究 Rb 疾病机制,寻找能够评估 Rb 患儿预后的相关标志物,对于指导临床治疗意义重大。

LncRNA NEAT1 又称为核富含转录因子 1,是由 RNA 聚合酶 II 转录的长度为 3.7 kb 的非编码 RNA,参与核小体的生物发生和维持、染色质重塑及基因表达调控,在应激反应、免疫疾病及恶性肿瘤等发生过程中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。本研究中,Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 升高,这与既往学者在 Rb 肿瘤组织和肿瘤细胞系中检测结果一致<sup>[11]</sup>,但该研究纳入的 Rb 患儿例数仅 32 例,样本量较少,本研究在较大样本量基础上进一步证实 Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 升高,提示 LncRNA NEAT1 参与 Rb 的肿瘤疾病过程。Rb 患儿中 LncRNA NEAT1 水平升高与其转录水平显著增强有关。研究表明,肿瘤过度增殖引起肿瘤微环境处于缺血缺氧的状态,癌组织中缺氧诱导因子 2A 表达升高,其能够结合 LncRNA NEAT1 的启动子区域,促进 LncRNA NEAT1 的表达,进而促进肿瘤上皮间质转化,促进肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移能力<sup>[12]</sup>。有学者在 Rb 肿瘤细胞系 Y79, WERI-Rb1 中发现,LncRNA NEAT1 通过分子支架结合微小 RNA-124,抑制天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-3 和-9 活性,抑制癌细胞凋亡、促进 Rb 的进展<sup>[11]</sup>。本研究中,血清 LncRNA NEAT1 与

Rb 患儿肿瘤直径、病理分型有关,表明 LncRNA NEAT1 能够促进 Rb 肿瘤的恶性进展。分析其机制,LncRNA NEAT1 的表达上调能够激活癌细胞中增殖及侵袭等基因的表达,导致肿瘤进展。研究表明,Rb 中 LncRNA NEAT1 的表达上调通过结合微小 RNA-148b-3p,增加 Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 mRNA 的稳定性,促进 Rb 癌细胞的增殖和侵袭,并抑制细胞凋亡,导致肿瘤进展<sup>[13]</sup>。此外,Rb 癌细胞中 LncRNA NEAT1 还能够作为分子海绵结合微小 RNA-106a,增加缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的 mRNA 稳定性及表达水平,促进 Rb 癌细胞的增殖、侵袭和血管形成,导致肿瘤转移<sup>[14]</sup>。本研究中,血清 LncRNA NEAT1 高表达 Rb 患儿预后较差,表明检测血清 LncRNA NEAT1 水平有助于评估 Rb 患儿预后。分析其原因,LncRNA NEAT1 能够结合微小 RNA-9-5p 抑制其表达,引起精子相关抗原 9 的表达水平升高,促进癌细胞对顺铂耐药性的形成<sup>[15]</sup>。此外,LncRNA NEAT1 还能促进癌细胞干性形成,增加癌细胞对化疗药物的耐药性,导致患儿不良预后。有学者通过抑制结直肠癌中 LncRNA NEAT1 的表达,降低组蛋白的乙酰化水平,抑制染色质重塑,下调乙酰脱氢酶 1 和 c-Myc 的表达,增加癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性<sup>[16]</sup>。因此,Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 的表达升高与患儿疾病进展有关,有助于评估患儿的预后,是潜在的 Rb 肿瘤治疗靶点。

TFF1 是三叶因子家族成员,其作为一种小分子多肽,参与胃肠道平滑肌蠕动、黏膜保护修复及神经调节过程。研究表明,胃癌中的 TFF1 下调能促进肿瘤血管内皮细胞的增殖及迁移,促进肿瘤血管的形成,导致肿瘤转移,是潜在的肿瘤预后相关标志物<sup>[17]</sup>。本研究中,Rb 患儿血清 TFF1 降低,这与既往研究报道的 Rb 癌组织中 TFF1 表达降低的结果一致<sup>[18]</sup>,该研究对 273 例 Rb 患儿癌组织进行免疫组化染色检测,结果表明 40% 的 Rb 癌组织中 TFF1 表达缺失或降低,提示 TFF1 的表达下调参与 Rb 的肿瘤过程。Rb 中 TFF1 表达下调的原因与表观遗传学调控异常有关。研究表明,Rb 癌细胞中 TFF1 基因启动子区域呈现高甲基化的现象,导致 TFF1 的表达下调,而在利用去甲基化药物 5-Aza-dC 处理 Rb 细胞系后,TFF1 启动子 CpG 二核苷酸的甲基化程度降低,TFF1 表达上调<sup>[19]</sup>。本研究中,肿瘤直径 $\geq 20$  mm、未分化型 Rb 患儿血清 TFF1 下调更为明显,提示 TFF1 的表达降低促进 Rb 的肿瘤进展。分析其原因,Rb 中 TFF1 作为一种抑癌基因,其表达下调促进 Rb 肿瘤的进展。研究表明,Rb 肿瘤细胞系 Y79 和 RB355 中 TFF1 的表达下调能够抑制天冬氨

酸半胱氨酸蛋白酶 3 的活化,抑制 Rb 癌细胞的凋亡,促进肿瘤过度增殖<sup>[20]</sup>。另外,Rb 肿瘤细胞中 TFF1 的过表达能够下调微小 RNA-18a,激活 p53 的转录活性,增强癌细胞的侵袭和迁移能力<sup>[20]</sup>。本研究中,血清 TFF1 升高是影响 Rb 患儿预后的保护因素,表明检测血清 TFF1 水平有助于评估 Rb 患儿预后,这与既往学者报道癌组织 TFF1 表达下调的 Rb 患儿肿瘤复发率和病死率较高的结果一致<sup>[18]</sup>。分析其原因,过表达 TFF1 能够诱导癌细胞转化生长因子  $\beta$  和 Smad2/3 的磷酸化激活,上皮标志物 E-钙黏蛋白的表达上调,N-钙黏蛋白、波形蛋白及锌指 E-盒结合同源盒 1 和 2 的表达下调,肿瘤发生间质上皮转化,同时基质金属蛋白酶-2 和 9 的表达下调,癌细胞的转移潜能和侵袭性减弱<sup>[21]</sup>。临床研究证实,在化疗敏感的 Rb 患儿中血清 TFF1 水平明显降低,检测 Rb 患儿血清 TFF1 的水平有助于评估化疗治疗的疗效<sup>[22]</sup>。因此,血清 TFF1 水平降低参与促进 Rb 的疾病进展,可能是新的评估 Rb 预后的血清标志物。本研究中,血清 LncRNA NEAT1、TFF1 联合预测 Rb 预后的曲线下面积明显较大,提示两者联合对 Rb 患儿的预后具有较高的预测价值,可能有助于辅助临床医生评估患儿预后。

综上所述,Rb 患儿血清 LncRNA NEAT1 升高,血清 TFF1 水平降低,两者与肿瘤最大径及病理分型有关,在 Rb 肿瘤发生发展中均发挥重要作用。未分化型、血清 LncRNA NEAT1 是影响 Rb 预后的危险因素,血清 TFF1 是保护因素。血清 LncRNA NEAT1、TFF1 联合对 Rb 预后具有较高的评估价值,有利于指导临床诊治。本研究的局限为样本量有限,不能对不同分型的 Rb 患儿进行分层分析,未来将设计大样本多中心临床研究,分析血清 LncRNA NEAT1、TFF1 的临床应用价值。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

万字:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;邹云春:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王岚:实施研究过程,资料搜集整理;李娜:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;何艺岚:进行文献调研与整理;王淑:论文修改

**参考文献**

- [1] Koochakzadeh L, Yekta A, Hashemi H, et al. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: A review of recent advance studies [J]. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(6):962-968. DOI:10.18240/ijo.2023.06.20.
- [2] 刘冬悦,金眉,阴捷,等.经动脉灌注化学药物治疗与经静脉全身化学药物治疗对单眼晚期视网膜母细胞瘤的临床疗效初探 [J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(3):187-190. DOI:10.3760/cma.j.cn511434-20220131-00057.

- [3] 陈芳芳,张芳,张秀芹,等. COPD 合并肺部感染危险因素及血浆 lncRNA NEAT1 表达水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17):2673-2677. DOI:10. 11816/cn. ni. 2021-203598.
- [4] 周建华,胡涛,陈宇,等. lncRNA NEAT1 在人脑胶质瘤的表达变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(3): 148-150, 161. DOI: 10. 13798/j. issn. 1009-153X. 2019. 03. 007.
- [5] Azidoost S, Ghaedrahmati F, Anbiyae O, et al. Emerging roles for lncRNA-NEAT1 in colorectal cancer[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1):209-217. DOI:10. 1186/s12935-022-02627-6.
- [6] 郭殿华,程芑,陈卿奇,等. Hp 感染及胃黏膜 TFF1/GKN2 表达与慢性胃炎 OLGA/OLGIM 分期的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(4):527-531. DOI:10. 11816/cn. ni. 2023-213632.
- [7] Yi J, Ren L, Li D, et al. Trefoil factor 1 (TFF1) is a potential prognostic biomarker with functional significance in breast cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124(5):1098-1107. DOI:10. 1016/j. biopha. 2020. 109827.
- [8] Atima MO, Idakwo U, Komolafe O, et al. Presentation pattern and survival rate of retinoblastoma following chemotherapy: A prospective study[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1):538-549. DOI:10. 1186/s12887-023-04347-w.
- [9] 俞依琳,葛盛芳,范佳燕. 视网膜母细胞瘤化疗耐药的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2023, 23(10):1653-1657. DOI:10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2023. 10. 10.
- [10] 李雪莲,冷凌涵,张丽涓,等. 老年脓毒症相关性脑病患者血清外泌体 lncNEAT1、lncSOX2OT 表达及对临床预后评价[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10):1072-1077. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 10. 012.
- [11] Wang L, Yang D, Tian R, et al. NEAT1 promotes retinoblastoma progression via modulating miR-124[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9):15585-15593. DOI:10. 1002/jcb. 28825.
- [12] Zheng X, Zhang Y, Liu Y, et al. HIF-2 $\alpha$  activated lncRNA NEAT1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(4):3247-3256. DOI:10. 1002/jcb. 26481.
- [13] Lu H, Zhang Z, Lu Y, et al. lncRNA NEAT1 Acts as an miR-148b-3p sponge to regulate ROCK1 inhibition of retinoblastoma growth[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(8):5587-5597. DOI:10. 2147/CMAR. S271326.
- [14] Liu Y, Xin Z, Zhang K, et al. lncRNA NEAT1 promotes angiogenesis of retinoblastoma cells through regulation of the miR-106a/HIF-1 $\alpha$  axis[J]. Heliyon, 2024, 10(6):2765-2773. DOI:10. 1016/j. heliyon. 2024. e27653.
- [15] Yan P, Su Z, Zhang Z, et al. lncRNA NEAT1 enhances the resistance of anaplastic thyroid carcinoma cells to cisplatin by sponging miR-9-5p and regulating SPAG9 expression[J]. Int J Oncol, 2019, 55(5):988-1002. DOI:10. 3892/ijo. 2019. 4868.
- [16] Zhu Y, Hu H, Yuan Z, et al. lncRNA NEAT1 remodels chromatin to promote the 5-Fu resistance by maintaining colorectal cancer stemness[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11):962-974. DOI:10. 1038/s41419-020-03164-8.
- [17] Shi Y, Huang X, Chen G, et al. miR-632 promotes gastric cancer progression by accelerating angiogenesis in a TFF1-dependent manner[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):14-22. DOI:10. 1186/s12885-018-5247-z.
- [18] Aschero R, Ganiewich D, Lamas G, et al. Immunohistochemical expression of TFF1 is a marker of poor prognosis in retinoblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2024, 71(1):3071-30777. DOI:10. 1002/pbc. 30717.
- [19] Philippeit C, Busch M, Dunker N. Epigenetic control of trefoil factor family (TFF) peptide expression in human retinoblastoma cell lines[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3):1001-1014. DOI:10. 1159/000366316.
- [20] Busch M, Grosse-Kreul J, Wirtz JJ, et al. Reduction of the tumorigenic potential of human retinoblastoma cell lines by TFF1 overexpression involves p53/caspase signaling and miR-18a regulation[J]. Int J Cancer, 2017, 141(3):549-560. DOI:10. 1002/ijc. 30768.
- [21] Lee DY, Song MY, Kim EH. Trefoil factor 1 suppresses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of TGF- $\beta$  signaling in gastric cancer cells[J]. J Cancer Prev, 2021, 26(2):137-144. DOI:10. 15430/JCP. 2021. 26. 2. 137.
- [22] Busch MA, Haase A, Alefeld E, et al. Trefoil family factor peptide 1-A new biomarker in liquid biopsies of retinoblastoma under therapy[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(19):4828-4835. DOI:10. 3390/cancers15194828.

(收稿日期:2024-05-15)

作者·编者·读者

## 撤稿声明

崔本科、王岩、卢云凤、杜鹃、翟羽涵等在《疑难病杂志》2024 年第 4 期发表的论文“沉默 TUFM 通过 AMPK/mTOR 信号通路调控线粒体自噬对肺源性心脏病模型大鼠肺动脉高压的影响”,发现剽窃 Wei R, Lv X, Fang C, Liu C, Ma Z, Liu K 等在 *Oxid Med Cell Longev* 2022 年 7 月发表的“Silencing TUFM Inhibits Development of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension by Regulating Mitochondrial Autophagy via AMPK/mTOR Signal Pathway”论文,作者承认并道歉,编辑部认定为不端行为,予以撤稿。

《疑难病杂志》编辑部

2024 年 8 月 18 日