

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 001

肿瘤防治专题

编者按 2024 年 4 月 15—21 日是第 30 个全国肿瘤防治宣传周,主题是“综合施策 科学防癌”,旨在按照《健康中国行动—癌症防治行动实施方案(2023—2030 年)》相关要求,扩大癌症防控科普宣传,普及抗癌健康知识,全面提升全社会癌症防控意识,营造全民防癌抗癌的良好氛围。本刊特组织策划“肿瘤防治专题”栏目,集中刊发有关常见肿瘤诊断、治疗及预后评估方面的学术论文,以期提高临床医务工作者诊治水平,改善肿瘤患者转归,减轻肿瘤疾病社会负担,助力健康中国建设。

非小细胞肺癌组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达与患者生存期的关系

马睿,姜博文,董琪,牛凯星,林思祥



基金项目:山东省卫生健康委员会中医药科技发展计划项目(2019-0511)

作者单位:264199 山东省滨州医学院烟台附属医院肿瘤中心(马睿、董琪、牛凯星、林思祥),急诊外科(姜博文)

通信作者:林思祥, E-mail: ytlsx-33@163.com

【摘要】目的 探究非小细胞肺癌(NSCLC)组织中长链非编码 RNA(lncRNA) FOXD2-AS1、miR-1913 的表达与患者生存期的关系。方法 选取 2017 年 11 月—2019 年 11 月滨州医学院烟台附属医院肿瘤中心收治的 NSCLC 患者 100 例癌组织和癌旁组织作为研究对象。根据术后 3 年预后情况分为生存组 58 例和死亡组 42 例,采用实时荧光定量-聚合酶链式反应(qRT-PCR)测定组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达水平; Pearson 法分析 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平的相关性;用 Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达与预后的关系;Cox 分析 NSCLC 患者预后的影响因素。结果 与癌旁组织比较,NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高,miR-1913 表达水平降低($t/P = 11.439 / < 0.001, 17.709 / < 0.001$); Target Scan Human 网址预测 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 间存在结合位点;NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平呈负相关($r = -0.406, P < 0.001$);与生存组比较,死亡组患者癌组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高,miR-1913 表达水平降低($t/P = 6.973 / < 0.001, 6.307 / < 0.001$);TNM 分期为 III + IV 期、发生淋巴结转移、低分化程度的 NSCLC 患者癌组织 lncRNA FOXD2-AS1 高表达比例高于 TNM 分期为 I + II 期、未发生淋巴结转移、中/高分化程度的 NSCLC 患者($\chi^2/P = 5.962 / 0.015, 5.104 / 0.024, 6.150 / 0.013$),而 miR-1913 低表达比例高于 TNM 分期为 I + II 期、未发生淋巴结转移、中/高分化程度的 NSCLC 患者($\chi^2/P = 11.457 / 0.001, 7.695 / 0.006, 11.349 / 0.001$); lncRNA FOXD2-AS1 高表达 NSCLC 患者 3 年生存率低于 lncRNA FOXD2-AS1 低表达患者,miR-1913 高表达患者 3 年生存率高于 miR-1913 低表达 NSCLC 患者($\chi^2/P = 7.830 / 0.005, 6.125 / 0.013$);多因素 Cox 分析显示,miR-1913 高是 NSCLC 患者预后的保护因素[OR(95% CI) = 0.864(0.774 ~ 0.964)], lncRNA FOXD2-AS1 高、TNM III + IV 期、有淋巴结转移、分化程度低是 NSCLC 患者预后的危险因素[OR(95% CI) = 2.544(1.481 ~ 4.370)、3.647(1.614 ~ 8.242)、2.544(1.481 ~ 4.370)、2.986(1.361 ~ 6.553)]。结论 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高,miR-1913 的表达水平降低,两者与患者预后生存期有关。

【关键词】 非小细胞肺癌;长链非编码 RNA FOXD2-AS1;miR-1913;生存期**【中图分类号】** R734.2**【文献标识码】** A

Relationship between the expression of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 in non-small cell lung cancer tissue and survival period Ma Rui*, Jiang Bowen, Dong Qi, Niu Kaixing, Lin Sixiang.* Cancer Center, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Shandong Province Yantai 264199, China

Funding program: Shandong Provincial Health Commission Science and Technology Development Plan Project (2019-0511)

Corresponding author: Lin Sixiang, E-mail: ytlsx-33@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of long coding RNA FOXD2 adjacent opposite strand RNA 1 (lncRNA FOXD2-AS1) and miR-1913 in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue and survival pe-

riod. **Methods** A total of 100 NSCLC patients admitted to Binzhou Medical College Yantai Affiliated Hospital Cancer Center from November 2017 to November 2019 were regarded as the study subjects. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was applied to determine the expression levels of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 in tissues; Pearson method was applied to analyze the correlation between lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 expression levels in NSCLC tissues; Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between lncRNA FOXD2-AS1, miR-1913 expression and prognosis in NSCLC tissues; Cox was applied to analyze the influencing factors of prognosis in NSCLC patients. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression level of lncRNA FOXD2-AS1 in NSCLC tissues increased and the expression level of miR-1913 decreased ($t = 11.439, 17.709, P < 0.001$). Target Scan Human website predicts that there is a binding site between lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913. The expression level of lncRNA FOXD2-AS1 in NSCLC was negatively correlated with miR-1913 ($r = -0.406, P < 0.001$). Compared with the survival subgroup, the expression level of lncRNA FOXD2-AS1 in the death subgroup increased and the expression level of miR-1913 decreased ($t = 6.973, 6.307, P < 0.001$). The high expression rate of lncRNA FOXD2-AS1 in NSCLC patients with TNM stage III + IV, lymph node metastasis and low differentiation was higher than that in NSCLC patients with TNM stage I + II ($\chi^2 = 5.962, P = 0.015$), no lymph node metastasis ($\chi^2 = 5.104, P = 0.024$) and moderate/high differentiation ($\chi^2 = 6.150, P = 0.013$). The low expression rate of miR-1913 in NSCLC patients with TNM stage III + IV, lymph node metastasis and low differentiation was higher than that in NSCLC patients with TNM stage I + II ($\chi^2 = 11.457, P = 0.001$), no lymph node metastasis ($\chi^2 = 7.695, P = 0.006$) and moderate/high differentiation ($\chi^2 = 11.349, P = 0.001$). The 3-year survival rate of NSCLC patients with high expression of lncRNA FOXD2-AS1 was lower than that of patients with low expression of lncRNA FOXD2-AS1 ($\chi^2 = 7.830, P = 0.005$), and that of patients with high expression of miR-1913 was higher than that of patients with low expression of miR-1913 ($\chi^2 = 6.125, P = 0.013$). Multivariate Cox analysis showed that high miR-1913 was a protective factor for the prognosis of NSCLC patients, the high level of lncRNA FOXD2-AS1, TNM III + IV stage, lymph node metastasis and low degree of differentiation are the risk factors for the prognosis of NSCLC patients [$OR (95\% CI) = 0.864 (0.774 - 0.964), 2.544 (1.481 - 4.370), 3.647 (1.614 - 8.242), 2.544 (1.481 - 4.370), 2.986 (1.361 - 6.553)$]. **Conclusion** The expression level of lncRNA FOXD2-AS1 increases and the expression level of miR-1913 decreases in NSCLC tissue, both of which are related to the prognostic survival period of patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; lncRNA FOXD2-AS1; Micro RNA-1913; Survival period

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的一种类型,占肺癌比例的85%以上,其发病率和病死率较高^[1-2]。NSCLC症状包括咳嗽、咯痰、呼吸困难等^[3]。NSCLC早期无明显症状,大多数患者被确诊时已为中晚期,从而失去最佳治疗机会,且影响患者预后效果^[4]。因此,寻找有效的生物标志物对NSCLC患者预后生存期进行评估,可以帮助医生更好地了解患者的治疗和恢复情况,指导治疗方案的制定和调整^[5]。lncRNA FOXD2-AS1可作为一种致癌基因,在多种癌症(胃癌、肺癌、宫颈癌等)中表达下调可抑制细胞周期进程,增强癌细胞的放射敏感性^[6-9]。miR-1913与前列腺癌、骨肿瘤、膀胱癌等多种癌症进展相关,可作为癌症的生物标志物^[10]。目前,关于lncRNA FOXD2-AS1和miR-1913在NSCLC中的研究还相对较少,因此本研究分析NSCLC患者癌组织中lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913的表达,以及与患者生存期的关系,以期为提高患者生存期提供一定的理论依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年11月—2019年11月滨州医学院烟台附属医院肿瘤中心收治的NSCLC患者100例作为研究对象,男57例,女43例,年龄45~70

(54.37 ± 6.54)岁。本研究已经获得医院伦理委员会批准(1709251),NSCLC患者或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经临床病理确诊为NSCLC^[11]; ②患者入组前未接受过任何手术、放疗、化疗等抗肿瘤治疗。(2) 排除标准: ①NSCLC复发; ②合并其他部位恶性肿瘤者; ③伴有其他脏器功能严重损伤者; ④合并自身免疫性疾病者; ⑤临床病例及随访资料不全者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织中lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913表达水平检测: 采集NSCLC外科手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织>5 cm),液氮下速冻。取待检组织,研磨并以细胞裂解液裂解,采用TRIzol法抽提组织总RNA,按照逆转录试剂盒(购于美国Qiagen公司)说明书的操作步骤严格执行,将总RNA合成cDNA,U6作为miR-1913的内源性对照,GAPDH作为lncRNA FOXD2-AS1的内源性对照,引物由Primer-BLAST网站设计,并通过南京金斯瑞生物科技有限公司合成,引物序列见表1。以cDNA为模板通过LightCycler 480II型qRT-PCR仪(美国ABI公司)以实时荧光定量—聚合

表 1 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 引物序列

Tab. 1 Primer sequences of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913

| 基 因 | 上游引物 | 下游引物 |
|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| lncRNA FOXD2-AS1 | 5'-TGGACCTAGCTGCA-GCTCCA-3' | 5'-AGTTGAAGGTGCACAC-ACTG-3' |
| miR-1913 | 5'-ACCGTCGTCGCCTCC-CCGTC-3' | 5'-GACTGACATAAATGGG-AGCAG-3' |
| GAPDH | 5'-TCCGTGGTCCACGA-GAACT-3' | 5'-GAAGCATTTGCCGTGG-ACGAT-3' |
| U6 | 5'-GCTGGACTCTAGGG-TGCAAG-3' | 5'-GAGCATACCAGGTGGT-AGTAG-3' |

酶链式反应 (qRT-PCR) 检测患者组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达水平,重复 3 次,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 的相对表达量。

1.3.2 随访:以微信、电话及门诊复查的方式对所有受试者进行为期 3 年的随访,随访率为 100%。随访开始于手术当天,随访终点为 NSCLC 患者死亡或者至 2022 年 11 月,必要时行影像学检查。统计随访结束时 NSCLC 患者的生存和死亡人数。根据术后 3 年预后情况分为生存组 58 例与死亡组 42 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 法分析 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法分析 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达与预后的关系;Cox 分析 NSCLC 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 不同组织 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平比较 与癌旁组织比较,NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高 ($P < 0.01$),miR-1913 表达水平降低 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 癌旁组织和 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of expression levels of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 in paracancer tissues and NSCLC tissues

| 组 织 | n | lncRNA FOXD2-AS1 | miR-1913 |
|----------|-----|------------------|-------------|
| 癌旁组织 | 100 | 1.01 ± 0.09 | 1.02 ± 0.05 |
| NSCLC 组织 | 100 | 1.22 ± 0.16 | 0.74 ± 0.15 |
| t 值 | | 11.439 | 17.709 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 生存组与死亡组患者 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平比较 与生存组比较,死亡组患者 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表

达水平升高 ($P < 0.01$),miR-1913 表达水平降低 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 生存组和死亡组患者 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of expression levels of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 in NSCLC tissues of patients in survival group and death group

| 组 别 | 例数 | lncRNA FOXD2-AS1 | miR-1913 |
|-------|----|------------------|-------------|
| 生存组 | 58 | 1.12 ± 0.14 | 0.82 ± 0.14 |
| 死亡组 | 42 | 1.35 ± 0.19 | 0.63 ± 0.16 |
| t 值 | | 6.973 | 6.307 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.3 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平的相关性 Target Scan Human 网址预测 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 间存在结合位点,见图 1。NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平呈负相关 ($r = -0.406, P < 0.001$)。

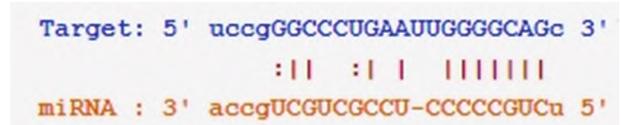


图 1 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 间结合位点
Fig. 1 Binding site between lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913

2.4 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达在不同临床病理特征中的差异比较 根据 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达水平的平均值,将患者 lncRNA FOXD2-AS1 表达 < 1.22 作为 lncRNA FOXD2-AS1 低表达亚组 54 例, ≥ 1.22 作为 lncRNA FOXD2-AS1 高表达亚组 46 例;miR-1913 表达 < 0.84 作为 miR-1913 低表达亚组 53 例, ≥ 0.84 作为 miR-1913 高表达亚组 47 例。结果显示,不同性别、年龄、肿瘤大小、组织学类型的 NSCLC 患者 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。TNM 分期为 III + IV 期、发生淋巴结转移、低分化程度的 NSCLC 患者 lncRNA FOXD2-AS1 高表达比例高于 TNM 分期为 I + II 期、未发生淋巴结转移、中/高分化程度的 NSCLC 患者 (P 均 < 0.05)。TNM 分期为 III + IV 期、发生淋巴结转移、低分化程度的 NSCLC 患者 miR-1913 低表达比例高于 TNM 分期为 I + II 期、未发生淋巴结转移、中/高分化程度的 NSCLC 患者 (P 均 < 0.01),见表 4。

2.5 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达与生存期的关系 Kaplan-Meier 法分析结果显示,

表 4 NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达在不同临床病理特征中的差异 [例(%)]

Tab. 4 Differences in expression of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 in different clinicopathological characteristics of NSCLC

| 项 目 | 例数 | lncRNA FOXD2-AS1 | | χ^2 值 | P 值 | miR-1913 | | χ^2 值 | P 值 | |
|-----------|----------|------------------|--------------|-------------|--------|--------------|--------------|-------------|---------|--------|
| | | 低表达(n = 54) | 高表达(n = 46) | | | 低表达(n = 53) | 高表达(n = 47) | | | |
| 性别 | 男 | 57 | 31(57. 41) | 26(56. 52) | 0. 008 | 0. 929 | 32(60. 38) | 25(53. 19) | 0. 525 | 0. 469 |
| | 女 | 43 | 23(42. 59) | 20(43. 48) | | | 21(39. 62) | 22(46. 81) | | |
| 年龄(岁) | <55 | 51 | 25(46. 30) | 26(56. 52) | 1. 039 | 0. 308 | 26(49. 06) | 25(53. 19) | 0. 170 | 0. 680 |
| | ≥55 | 49 | 29(53. 70) | 20(43. 48) | | | 27(50. 94) | 22(46. 81) | | |
| 肿瘤大小(cm) | <3 | 53 | 28(51. 85) | 25(54. 35) | 0. 062 | 0. 803 | 27(50. 94) | 26(55. 32) | 0. 191 | 0. 662 |
| | ≥3 | 47 | 26(48. 15) | 21(45. 65) | | | 26(49. 06) | 21(44. 68) | | |
| 组织学类型 | 鳞癌 | 47 | 25(46. 30) | 22(47. 83) | 0. 023 | 0. 879 | 26(49. 06) | 21(44. 68) | 0. 191 | 0. 662 |
| | 腺癌 | 53 | 29(53. 70) | 24(52. 17) | | | 27(50. 94) | 26(55. 32) | | |
| TNM 分期 | I + II | 48 | 32(59. 26) | 16(34. 78) | 5. 962 | 0. 015 | 17(32. 08) | 31(65. 96) | 11. 457 | 0. 001 |
| | III + IV | 52 | 22(40. 74) | 30(65. 22) | | | 36(67. 92) | 16(34. 04) | | |
| 淋巴结转移 | 否 | 47 | 31(57. 41) | 16(34. 78) | 5. 104 | 0. 024 | 18(33. 96) | 29(61. 70) | 7. 695 | 0. 006 |
| | 是 | 53 | 23(42. 59) | 30(65. 22) | | | 35(66. 04) | 18(38. 30) | | |
| 分化程度 | 中/高分化 | 46 | 31(57. 41) | 15(32. 61) | 6. 150 | 0. 013 | 16(30. 19) | 30(63. 83) | 11. 349 | 0. 001 |
| | 低分化 | 54 | 23(42. 59) | 31(67. 39) | | | 37(69. 81) | 17(36. 17) | | |

lncRNA FOXD2-AS1 高表达 NSCLC 患者 3 年生存率为 43. 48% (20/46) , 低于 lncRNA FOXD2-AS1 低表达患者的 70. 37% (38/54) ($\chi^2 = 7. 830, P = 0. 005$) ; miR-1913 高表达患者 3 年生存率为 70. 21% (33/47) , 高于 miR-1913 低表达 NSCLC 患者的 47. 17% (25/53) ($\chi^2 = 6. 125, P = 0. 013$) , 见图 2。

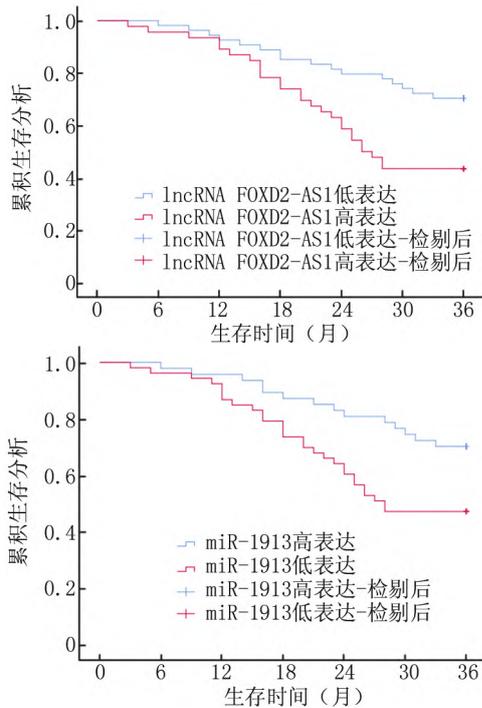


图 2 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 表达与 NSCLC 患者生存期的关系

Fig. 2 Correlation between expression of lncRNA FOXD2-AS1 and miR-1913 and survival of patients with NSCLC

2.6 Cox 分析 NSCLC 患者预后的影响因素 以 NSCLC 患者生存状态为因变量 , 以 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913、TNM 分期、淋巴结转移、分化程度为自变量 , lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 为连续变量 , TNM 分期(赋值: III + IV 期为“1”; I + II 期为“0”) , 淋巴结转移(赋值: 是为“1”; 否为“0”) , 分化程度(赋值: 低分化为“1”; 中/高分化为“0”) , 进行多因素 Cox 分析 结果显示: miR-1913 高是 NSCLC 患者预后的保护因素($P < 0. 01$) , lncRNA FOXD2-AS1 高、TNM III + IV 期、有淋巴结转移、分化程度低是 NSCLC 患者预后的危险因素($P < 0. 01$) , 见表 5。

表 5 Cox 分析 NSCLC 患者预后的影响因素

Tab. 5 Cox analysis of prognostic factors in NSCLC patients

| 变 量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR(95% CI) |
|--------------------|-----------|--------|---------|--------|--------------------------|
| lncRNA FOXD2-AS1 高 | 0. 934 | 0. 276 | 11. 445 | 0. 001 | 2. 544(1. 481 ~ 4. 370) |
| miR-1913 高 | -0. 146 | 0. 056 | 6. 814 | 0. 009 | 0. 864(0. 774 ~ 0. 964) |
| TNM III + IV 期 | 1. 294 | 0. 416 | 9. 674 | 0. 002 | 3. 647(1. 614 ~ 8. 242) |
| 有淋巴结转移 | 0. 934 | 0. 276 | 11. 445 | 0. 001 | 2. 544(1. 481 ~ 4. 370) |
| 分化程度低 | 1. 094 | 0. 401 | 7. 442 | 0. 006 | 2. 986(1. 361 ~ 6. 553) |

3 讨 论

NSCLC 的致病机制较为复杂 , 发病率和病死率较高。近年来 , 关于 NSCLC 治疗和诊断的方式不断改善 , 其术后局部复发或远处转移率仍然较高 , 预后效果较差^[12-13]。目前 NSCLC 评估主要以影像学检查为基础 , 其检出率较低 , 患者往往在 NSCLC 中晚期才被检出 , 临床治疗干预时间缩短 , 治疗预后效果较差 , 死亡率增加^[14-15]。因此本研究分析 NSCLC 组织中 lncRNA

FOXD2-AS1、miR-1913 的表达,探究其与患者生存期的关系,以期改善 NSCLC 患者预后。

lncRNA FOXD2-AS1 作为 lncRNA 家族的一员,在结直肠癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤组织中高表达^[16]。Guo 等^[9]研究表明,lncRNA FOXD2-AS1 在胃癌患者组织中表达上调,敲低可抑制细胞增殖和细胞周期进程,促进细胞凋亡。Yang 等^[17]研究发现,lncRNA FOXD2-AS1 高表达可以促进结直肠癌细胞的增殖。Wang 等^[18]研究发现,激活 lncRNA FOXD2-AS1/miR-31/CDK1 轴可促进胶质瘤的发展进程。在本研究中,NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高。提示了上调 lncRNA FOXD2-AS1 水平可能会导致 NSCLC 的发生。该结果与 Yuan 等^[19]的研究结果一致,结合以往研究结果推测敲低 lncRNA FOXD2-AS1 可减弱 A549 细胞增殖、侵袭和增加细胞凋亡。但由于目前尚无 lncRNA FOXD2-AS1 在 NSCLC 中的机制研究,仍需后续验证。另外,与生存组比较,死亡组患者 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高,lncRNA FOXD2-AS1 高表达 NSCLC 患者 3 年生存率低于 lncRNA FOXD2-AS1 低表达患者,提示了 lncRNA FOXD2-AS1 高表达会导致 NSCLC 患者死亡率上升。

miRNA 是小的非编码 RNA^[20]。miR-1913 作为 miRNA 位于人类基因组的第 19 号染色体上,长度为 22 个核苷酸,miR-1913 已被证实可靶向多个基因 (BCL2L11、CDK6 和 PTEN 等基因) 调节细胞凋亡、代谢等过程,在多种生物过程中发挥重要作用。miR-1913 可作为癌症的生物标志物,其水平异常与多种癌症(前列腺癌、骨肿瘤、膀胱癌等)进展相关^[21-22]。在本研究中,NSCLC 组织中 miR-1913 表达水平降低,提示了 miR-1913 低表达与 NSCLC 发生有关。另外,与生存组比较,死亡组患者组织中 miR-1913 表达水平降低,miR-1913 高表达患者 3 年生存率高于 miR-1913 低表达 NSCLC 患者,提示了敲低 miR-1913 会增加 NSCLC 患者死亡率,有望成为 NSCLC 预后生存期的评估方法。

Target Scan Human 网址预测 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 间存在结合位点。NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 表达水平呈负相关,提示了 lncRNA FOXD2-AS1 与 miR-1913 之间存在靶向作用,两者相互作用影响了肺癌的进程,临床可将两者联合作为新的肺癌治疗靶点。根据 Cox 分析显示,miR-1913 高是 NSCLC 患者预后的保护因素,lncRNA FOXD2-AS1 高、TNM 分期 III + IV 期、淋巴结转移、分化

程度低是 NSCLC 患者预后的危险因素。这表明 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 的表达水平可能对 NSCLC 患者预后具有重要的评估意义,通过调节 lncRNA FOXD2-AS1 和 miR-1913 水平,及时调整治疗方案,有助于改善 NSCLC 患者预后。

综上,NSCLC 组织中 lncRNA FOXD2-AS1 表达水平升高,miR-1913 的表达水平降低,两者与患者预后生存期有关。然而,本研究也存在一些限制,需要进一步的基础研究来探究 lncRNA FOXD2-AS1、miR-1913 影响 NSCLC 预后生存期的具体作用机制,提高结果的可靠性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马睿:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;姜博文、牛凯星:实施研究过程,资料搜集整理;董琪:进行统计学分析;林思祥:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 朱超男,王帅,王文博,等.非小细胞肺癌患者组织 miR-31-5p 表达与临床病理特征及预后的关系[J/OL].中华肺部疾病杂志:电子版,2023,16(4):508-510. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.07.024.
- [2] 彭艳艳,李聪,张欣宇.非小细胞肺癌组织中 miR-92a、miR-196b 表达水平及其临床意义[J].实用癌症杂志,2021,36(9):1421-1425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2021.09.008.
- [3] 朱正飞,谭佩欣.GEMSTONE-301:同步/序贯放疗后舒格利单抗巩固治疗可提高不可手术的 III 期非小细胞肺癌患者的生存[J].循证医学,2022,22(1):4-7. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2022.01.002.
- [4] Li C, Wang H, Jiang Y, et al. Advances in lung cancer screening and early detection[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(5): 591-608. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0690.
- [5] 王放明,乔新伟,陈玖玲,等.非小细胞肺癌组织 PAK4、PAK5 蛋白表达与上皮-间质转化、临床病理特征和预后的关系分析[J].现代生物医学进展,2024,24(2):253-257,293. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.02.009.
- [6] Xing C, Sun SG, Yue ZQ, et al. Role of lncRNALUCAT1 in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134(1): 111-158. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111158.
- [7] 徐雪莹,章燕,钟峰,等. FOXD2-AS1、MIR4435-1HG 和 HOXC-AS2 联合诊断胃癌的临床价值及机制研究[J]. 皖南医学院学报, 2023, 42(5): 423-427. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2023.05.004.
- [8] 湛碧霞,刘冉,姜吉铠,等.长链非编码 RNA FOXD2-AS1 在恶性肿瘤的研究进展[J].中国医药科学,2023,13(12):43-46,66. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2023.12.012.
- [9] Guo F, Guo R, Zhang L. Downregulation of lncRNA FOXD2-AS1 confers radiosensitivity to gastric cancer cells via miR-1913/SETD1A axis[J]. Cytogenet Genome Res, 2022, 162(1-2): 10-27. DOI: 10.1159/000522653.

(下转 400 页)

- complex to regulate pancreatic cancer stem cells to promote tumorigenesis [J]. *Cell Death Differ* 2021 ,28(12) : 3329-3343. DOI: 10. 1038/s41418-021-00821-z.
- [14] Zhang JQ ,Chen S ,Gu JN ,et al. MicroRNA-300 promotes apoptosis and inhibits proliferation ,migration ,invasion and epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/beta-catenin signaling pathway by targeting CUL4B in pancreatic cancer cells [J]. *J Cell Biochem* 2018 ,119(1) : 1027-1040. DOI: 10. 1002/jcb. 26270.
- [15] Luo D ,Chen M ,Li Q ,et al. CUL4B-DDB1-COP1-mediated UTX downregulation promotes colorectal cancer progression [J]. *Exp Hematol Oncol* ,2023 ,12 (1) : 77-90. DOI: 10. 1186/s40164-023-00440-z.
- [16] Xu J ,Ye Z ,Zhuo Q ,et al. MEN1 degradation induced by neddylation and the CUL4B-DCAF7 Axis promotes pancreatic neuroendocrine tumor progression [J]. *Cancer Res* 2023 ,83(13) : 2226-2247. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-22-3599.
- [17] 刘洪军 ,漆建 ,尹久 ,等. 亚低温对重型颅脑损伤大鼠脑组织 TRPM2、caspase9 表达的影响 [J]. *四川医学* 2020 ,41(7) : 680-684. DOI: 10. 16252/j. cnki. issn1004-0501-2020. 07. 003.
- [18] Yuan H ,Li W ,Lou N ,et al. TRPM2 facilitates tumor progression of clear cell renal cell carcinoma by relieving endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Med Sci* ,2023 ,20(1) : 57-69. DOI: 10. 7150/ijms. 77944.
- [19] Lin R ,Bao X ,Wang H ,et al. TRPM2 promotes pancreatic cancer by PKC/MAPK pathway [J]. *Cell Death Dis* ,2021 ,12(6) : 585-596. DOI: 10. 1038/s41419-021-03856-9.
- [20] Ocal O ,Cosar A ,Naziroglu M. Amantadine attenuated hypoxia-induced mitochondrial oxidative neurotoxicity ,apoptosis and inflammation via the inhibition of TRPM2 and TRPV4 channels [J]. *Mol Neurobiol* ,2022 ,59 (6) : 3703-3720. DOI: 10. 1007/s12035-022-02814-6.
- [21] Lin R ,Wang Y ,Chen Q ,et al. TRPM2 promotes the proliferation and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Med Rep* ,2018 ,17(6) : 7537-7544. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 8816.
- [22] Li D ,Wang T ,Lai J ,et al. Silencing TRPM2 enhanced erastin- and RSL3-induced ferroptosis in gastric cancer cells through destabilizing HIF-1alpha and Nrf2 proteins [J]. *Cytotechnology* ,2022 ,74(5) : 559-577. DOI: 10. 1007/s10616-022-00545-z.
- [23] Ali ES ,Chakrabarty B ,Ramproshad S ,et al. TRPM2-mediated Ca²⁺ signaling as a potential therapeutic target in cancer treatment: an updated review of its role in survival and proliferation of cancer cells [J]. *Cell Commun Signal* ,2023 ,21(1) : 145-158. DOI: 10. 1186/s12964-023-01149-6.
- [24] Huang W ,Zhang J ,Huo M ,et al. CUL4B promotes breast carcinogenesis by coordinating with transcriptional repressor complexes in response to hypoxia signaling pathway [J]. *Adv Sci (Weinh)* 2021 ,8(10) : 2001-2015. DOI: 10. 1002/advs. 202001515.

(收稿日期: 2023 - 12 - 06)

(上接 389 页)

- [10] Byun YJ ,Piao XM ,Jeong P ,et al. Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer [J]. *Investigative and Clinical Urology* 2021 ,62(3) : 340-348. DOI: 10. 4111/icu. 20200488.
- [11] 支修益 ,石远凯 ,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J]. *中华肿瘤杂志* 2015 ,37(1) : 67-78 . DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3766. 2015. 01. 014.
- [12] 梁振宇 ,万启明 ,彭炜惟 ,等. 外周血细胞因子对非小细胞肺癌的预后及免疫治疗的疗效的预测作用 [J]. *中国肿瘤外科杂志* ,2023 ,15(2) : 116-122. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4136. 2023. 02. 003.
- [13] Owonikoko TK ,Ramalingam SS ,Belani CP. Maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer: Current status ,controversies , and emerging consensus [J]. *Clinical Cancer Research* ,2010 ,16(9) : 2496-2504. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-09-2328.
- [14] Verlaan PA ,Roy-Chowdhuri S. Current and future trends in non-small cell lung cancer biomarker testing: The american experience [J]. *Cancer: A Journal of the American Cancer Society* 2020 ,128(9) : 629-636. DOI: 10. 1002/ency. 22313.
- [15] Dan L ,Yanwei S ,Hui R ,et al. ETV5 transcriptionally activates TGFβ₁ and promotes cancer cell invasion and migration of NSCLC [J]. *Journal of Molecular Histology* 2023 ,54(1) : 419-426. DOI: 10. 1007/s10735-023-10148-3.
- [16] Hu Q ,Tai S ,Wang J. Oncogenicity of lncRNA FOXD2-AS1 and its molecular mechanisms in human cancers [J]. *Pathol Res Pract* ,2019 ,215(5) : 843-848. DOI: 10. 1016/j. prp. 2019. 01. 033.
- [17] Yang X ,Duan B ,Zhou X. Long non-coding RNA FOXD2-AS1 functions as a tumor promoter in colorectal cancer by regulating EMT and notch signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017 ,21(16) : 3586-3591. DOI: 10. 1186/s12935-022-02501-5.
- [18] Wang J ,Li B ,Wang C ,et al. Long noncoding RNA FOXD2-AS1 promotes glioma cell cycle progression and proliferation through the FOXD2-AS1/miR-31/CDK1 pathway [J]. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019 ,122(5) : 1-12. DOI: 10. 1002/jcb. 29284.
- [19] Yuan Y ,Yu P ,Shen H ,et al. LncRNA FOXD2-AS1 increased proliferation and invasion of lung adenocarcinoma via cell-cycle regulation [J]. *Pharmgenomics Pers Med* ,2023 ,16(1) : 99-109. DOI: 10. 2147/PGPM. S396866.
- [20] Yu X ,Odenthal M ,Fries JW. Exosomes as miRNA carriers: Formation-function-future [J]. *Int J Mol Sci* 2016 ,17(12) : 2028-2037. DOI: 10. 3390/ijms17122028.
- [21] Zhou J ,Xu L ,Yang P ,et al. The exosomal transfer of human bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-1913 inhibits osteosarcoma progression by targeting NRSN2 [J]. *Am J Transl Res* 2021 ,13(9) : 10178-10192. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2021. 07. 008.
- [22] Kaba M ,Pirincci N ,Demir M ,et al. The relationship between microRNAs and bladder cancer: are microRNAs useful to predict bladder cancer in suspicious patients [J]. *Int Urol Nephrol* ,2023 ,55(10) : 2483-2491. DOI: 10. 1007/s11255-023-03666-2.

(收稿日期: 2024 - 01 - 26)