

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.17.004

血浆 lncRNA XIST 在子宫平滑肌瘤患者中的相对表达量及其临床意义*

尤克莎, 杨金光[△], 陈 艳, 闵 爱

陕西省安康市妇幼保健院妇产科, 陕西安康 725000

摘 要:目的 探讨血浆长链非编码 RNA X-非活性特异性转录本(lncRNA XIST)在子宫平滑肌瘤(UL)患者中的相对表达量及其临床意义。方法 选取 2018 年 5 月至 2022 年 2 月在该院首次接受了 UL 外科手术治疗的 562 例女性为 UL 组, 从其中的 116 例患者中同时获得了 UL 肿块组织及癌旁组织。另招募 280 例妇科体检健康女性作为对照组。根据随访情况, 将 UL 组患者进一步分为复发组与未复发组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)分析所有研究对象的血浆 lncRNA XIST 相对表达量, 以及 116 例患者 UL 肿块及癌旁组织中 lncRNA XIST 相对表达量。比较 UL 组与对照组、复发组与未复发组血浆 lncRNA XIST 相对表达量, 比较 UL 肿块组织及癌旁组织中 lncRNA XIST 相对表达量。采用 Pearson 相关分析 UL 组织与血浆 lncRNA XIST 相对表达量的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA XIST 相对表达量对 UL 的诊断价值, 以及对术后复发的预测价值。采用多变量 Cox 比例风险回归分析 UL 术后复发生存的影响因素。结果 UL 组血浆 lncRNA XIST 相对表达量明显高于对照组, 差异有统计学意义($Z=15.732, P<0.001$)。血浆 lncRNA XIST 诊断 UL 的曲线下面积(AUC)为 0.948(95%CI: 0.933~0.963, $P<0.001$)。UL 肿块组织 lncRNA XIST 相对表达量明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($Z=6.672, P<0.001$)。UL 患者血浆和 UL 肿块 lncRNA XIST 相对表达量呈正相关($r=0.198, P=0.033$)。224 例(43.42%)UL 患者出现了疾病复发, 纳入复发组, 其余患者纳入未复发组。复发组血浆 lncRNA XIST 相对表达量明显高于未复发组, 差异有统计学意义($Z=4.779, P<0.001$)。血浆 lncRNA XIST 预测术后复发的 AUC 为 0.618(95%CI: 0.572~0.663, $P<0.001$)。多变量 Cox 比例风险回归分析结果显示, 超声检查肌瘤数量、血浆 lncRNA XIST 相对表达量和术后残余是术后无复发生存的独立影响因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示, 与血浆 lncRNA XIST ≤ 3.483 患者相比, 血浆 lncRNA XIST > 3.483 患者无复发生存时间更短(Log-rank $\chi^2=32.259, P<0.001$)。结论 高血浆 lncRNA XIST 相对表达量可能是引起 UL 的机制之一, 此外高血浆 lncRNA XIST 相对表达量预示着 UL 患者的预后不良。

关键词: 子宫平滑肌瘤; lncRNA XIST; 复发; 预后; 子宫肌瘤切除术

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)17-2480-06

Relative expression and clinical significance of plasma lncRNA XIST in patients with uterine leiomyoma*

YOU Kesha, YANG Jinguang[△], CHEN Yan, MIN Ai

Department of Obstetrics, Ankang Maternal and Child Health Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: Objective To investigate the relative expression of plasma X-ray inactive long chain noncoding RNA specificity transcript (lncRNA XIST) in patients with uterine leiomyoma (UL) and its clinical significance. **Methods** A total of 562 women who underwent UL surgery for the first time in Ankang Maternal and Child Health Hospital from May 2018 to February 2022 were selected as the UL group, and 116 of them were obtained myoma tissue and adjacent myometrium tissue (within 2 cm of myoma) at the same time. Another 280 healthy women were recruited as the control group. According to the results of follow-up, the UL group was further divided into recurrence group and non-recurrence group. Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to analyze the relative expression of lncRNA XIST in plasma of all subjects, and the relative expression of lncRNA XIST in UL masses and adjacent myometrium tissues of 116 patients. lncRNA XIST relative expression was compared between UL group and control group, between the relapse group and recurrence group plasma, between the UL myoma tissue and adjacent myometrium tissue. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the relative expression of lncRNA XIST in UL tissue and plasma. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the

* 基金项目: 陕西省西安市科技计划项目(20YXYJ0006-2)。

作者简介: 尤克莎, 女, 主治医师, 主要从事妇产科子宫肌瘤、妊娠期合并症等研究。 [△] 通信作者, E-mail: yjgakyf@163.com。

diagnostic value of plasma lncRNA XIST relative expression for UL and the predictive value for postoperative recurrence. Cox risk ratio regression was used to analyze the influencing factors of UL postoperative recurrence-free survival. **Results** The relative expression of lncRNA XIST in plasma of UL group was significantly higher than that of control group ($Z=15.732, P<0.001$). The area under curve (AUC) of plasma lncRNA XIST diagnosis for UL was 0.948 (95%CI: 0.933–0.963, $P<0.001$). The relative expression of lncRNA XIST in UL tumor tissue was significantly higher than that in adjacent myometrium tissue, the difference was statistically significant ($Z=6.672, P<0.001$). The relative expression of lncRNA XIST in plasma of UL patients correlated positively with that in UL tumors ($r=0.198, P=0.033$). A total of 224 (43.42%) UL patients had disease recurrence and were included in the recurrence group, and the remaining patients were included in the non-recurrence group. The plasma lncRNA XIST relative expression in the recurrence group was significantly higher than that in the non-recurrence group, the difference was statistically significant ($Z=4.779, P<0.001$). The AUC of plasma lncRNA XIST for predicting postoperative recurrence was 0.618 (95%CI: 0.572–0.663, $P<0.001$). Cox risk ratio regression analysis showed that the number of fibroids detected by ultrasound, plasma lncRNA XIST and postoperative residual were independent influencing factors for postoperative recurrence-free survival ($P<0.05$). Kaplan and Meier curve showed that patients with plasma lncRNA XIST > 3.483 has lower relapse-free survival rate (Log-rank $\chi^2=33.259, P<0.001$) compared with patients with plasma lncRNA XIST ≤ 3.483 . **Conclusion** High plasma level of lncRNA XIST may be one of the mechanisms of UL, and high level of lncRNA XIST predicts poor long-term prognosis of UL patients.

Key words: uterine leiomyoma; lncRNA XIST; relapse; prognosis; myomectomy

子宫平滑肌瘤(UL)是育龄女性最常见的良性肿瘤,也是一个重要的公共卫生问题^[1]。准确诊断、定期随访和合理治疗非常重要,尤其是当患者出现与UL相关的症状变化时。目前对UL的发病机制尚不清楚,因此有症状的患者可选择的治疗方法有限^[2]。既往研究比较了UL和正常子宫肌层组织非编码RNA的表达,并报道了一些特定的长链非编码RNA(lncRNA)在平滑肌瘤的发病中起着重要的作用^[3]。lncRNA X-非活性特异性转录本(XIST)已被证明在多种疾病发生过程中发挥作用,其畸变可能与特定UL患者X染色体上的异常低甲基化有关^[4-5]。然而,目前对lncRNA XIST在UL中的具体作用尚不完全清楚。本研究采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)分析了UL患者的血浆lncRNA XIST相对表达量,并分析了其对UL的诊断价值,以及对术后复发的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2022年2月在本院首次接受了UL(月经大出血、可触及肿块)外科手术治疗的562例女性为UL组,平均年龄(37.26 ± 5.28)岁,体质指数(BMI)为(22.92 ± 2.71) kg/m²,接受宫腔镜手术151例、腹腔镜手术39例、经阴道手术358例、宫腔镜手术+腹腔镜手术14例。手术适应证为肿块效应,包括压力症状和(或)可触摸肿块(247例)、月经大出血(236例),以及合并以上两种症状(79例)。平滑肌瘤最大径2~15 cm,平均(7.32 ± 3.71)cm。238例患者(42.35%)口服补铁制剂治疗,67例患者(11.92%)因贫血有输注填充红细胞(PRC)史。纳入标准:(1)18~44岁的育龄女性;

(2)因UL住院的患者;(3)首次接受子宫肌瘤切除术的患者。排除标准:(1)无法通过电话联系或拒绝/无法报告其术后情况患者;(2)存在任何免疫性疾病、恶性肿瘤、严重基础疾病或意外死亡患者;(3)在随访期内未定期接受经阴道超声检查(每1~2年一次)的患者;(4)病理检查报告为非平滑肌瘤患者;(5)在随访期内因其他妇科疾病接受子宫切除术患者;(6)存在先天性子宫畸形患者。另招募280例妇科体检健康女性作为对照组,平均年龄(38.0 ± 5.89)岁,BMI为(23.02 ± 3.14)kg/m²。两组年龄、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究根据修订后的《赫尔辛基宣言》开展,并获得本院医学伦理审查委员会批准(伦理2022第0057号)。

1.2 标本采集 采集所有患者术前48 h及体检者体检当日空腹静脉血5 mL,并用乙二胺四乙酸-二钾(EDTA-K₂)抗凝。4℃下以3 000 r/min离心,收集血浆并在-80℃低温冰箱中储存待测。其中有116例患者经妇科医生和病理学专家检查后,术后1 h内收集了UL肿块和癌旁组织(邻近肿块2 cm内子宫肌层组织)各30 mg。使用DNeasy血液和组织试剂盒(德国Qiagen, Cat No: 69504)从以上组织中提取DNA。采用ND-1000分光光度计和安捷伦2100生物分析仪分析RNA纯度和完整性。

1.3 RT-qPCR 将RNA反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA)。根据TaqMan RNA反转录试剂盒方案进行RT-qPCR。反应系统的总体积为25 μL,在95℃条件下预变性5 min,在95℃条件下变性30 s,在60℃条件下退火45 s,在72℃条件下延伸3 min,循环35次,然

后在 72 ℃ 条件下延伸 5 min。聚合酶链反应(PCR)产物在 4 ℃ 环境下储存。使用 ABI 7500 荧光 PCR 扩增仪(美国 Thermo Fisher Scientific)进行定量分析。lncRNA XIST 正向引物序列: 5'-GCTTAGGGC TAGTCGTTTGTG-3', 反向引物序列: 5'-GATA-CAACAATCACGCAAAGCTC-3'; 内参甘油醛 3-磷酸脱氢酶(GAPDH)正向引物序列: 5'-TGTGCCAT-CAATGACCCCTT-3', 反向引物序列: 5'-CTCAC-GACGTACTCAGCG-3'。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法评估 lncRNA 相对表达水平。

1.4 资料收集 收集所有患者临床资料, 包括人口学资料(术后妊娠和分娩情况等)、相关的盆腔疾病(子宫内膜异位症、子宫腺肌症或子宫腺肌瘤、附件良性肿块)、平滑肌瘤特征(经阴道超声检查的肌瘤数量、子宫体积、平滑肌瘤分类等)、术后治疗方案及随后的避孕方案等。子宫体积是使用长椭圆球体体积公式计算而得。采用国际妇产科联合会(FIGO)的平滑肌瘤分类系统进行平滑肌瘤分类。在不只一个子宫定位处出现平滑肌瘤的患者, 根据主要肌瘤的位置进行分类。

1.5 UL 术后复发/残留及随访 UL 复发被定义为子宫肌瘤切除术后 6 个月或 6 个月后经阴道超声检测到的新发现的 > 1 cm 的平滑肌瘤^[6]。UL 残留被定义为在子宫肌瘤切除术中切除的平滑肌瘤数量少于术前经阴道超声检查报告的数量; 妇科医生确认在子宫肌瘤切除术中未能切除所有子宫肌瘤; 术后首次随访(3 个月内)超声检查中报告的平滑肌瘤。在研究期间, 受试者通过电话或者门诊检查的方式报告复发结果。整体的中位随访时间为 56.0 个月(范围 6~68 个月)。以记录到的复发事件作为研究终点。

1.6 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计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, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析 UL 组织与血浆 lncRNA XIST 相对表达量的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA XIST 诊断 UL 的价值, 以及预测术后复发的价值。采用 SPSS 26.0 统计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 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以 $M_{50}(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析 UL 组织与血浆 lncRNA XIST 相对表达量的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA XIST 诊断 UL, 以及预测术后复发的价值。采用 Kaplan-Meier 曲线对随访期间 UL 的无复发生存时间进行分析。并将对数秩检验中 $P < 0.1$ 的变量纳入多变量 COX 比例风险

回归分析(采用 Forward: LR), 以评估其与术后无复发生存的关系。通过共线性诊断评估重要变量的多重共线性, 当方差膨胀因子(VIF) ≥ 10 和/或容忍度 < 0.2 时表示数据具有多重共线性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 UL 组和对对照组血浆 lncRNA XIST 相对表达量比较 UL 组、对照组血浆 lncRNA XIST 相对表达量分别为 4.56(2.30, 6.13)、1.35(0.56, 2.09), UL 组明显高于对照组, 差异有统计学意义($Z = 15.732, P < 0.001$)。

2.2 血浆 lncRNA XIST 对 UL 的诊断价值 以对照组为对照, 绘制血浆 lncRNA XIST 诊断 UL 的 ROC 曲线, 结果显示血浆 lncRNA XIST 诊断 UL 的曲线下面积(AUC)为 0.948(95%CI: 0.933~0.963, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.847, 特异度为 1.000, 约登指数为 0.847, 最佳截断值为 2.984。

2.3 UL 组织与血浆 lncRNA XIST 相对表达量的相关性 收集了 116 例患者 UL 肿块和癌旁组织标本, UL 肿块和癌旁组织中 lncRNA XIST 相对表达量分别为 3.60(1.61, 7.18)、1.55(0.90, 3.00), UL 肿块组织中 lncRNA XIST 相对表达量明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义($Z = 6.672, P < 0.001$)。此外, 这 116 例 UL 患者的血浆和 UL 肿块 lncRNA XIST 相对表达量呈正相关($r = 0.198, P = 0.033$)。

2.4 复发组与未复发组临床资料比较 整体的中位随访时间为 56.0 个月(范围 13~68 个月), 其中 244 例(43.42%)患者术后复发, 纳入复发组, 其余患者纳入未复发组。与未复发组比较, 复发组子宫体积、术后促性腺激素释放激素(GnRH- α)使用比例、超声检查肌瘤数量、经阴道手术患者比例、术后残余患者比例明显升高, 子宫肌瘤最大径明显增大, 而 FIGO 分型 0~2 型比例明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组其他临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.5 复发组与未复发组血浆 lncRNA XIST 相对表达量比较 复发组与未复发组血浆 lncRNA XIST 相对表达量分别为 5.50(4.36, 6.97)、4.72(3.09, 6.23), 复发组明显高于未复发组, 差异有统计学意义($Z = 4.779, P < 0.001$)。

2.6 血浆 lncRNA XIST 预测术后复发的价值 以未复发组为对照, 绘制血浆 lncRNA XIST 预测术后复发的 ROC 曲线, 结果显示血浆 lncRNA XIST 预测术后复发的 AUC 为 0.618(95%CI: 0.572~0.663, $P < 0.001$), 灵敏度为 0.902, 特异度为 0.314, 约登指数为 0.216, 最佳截断值为 3.483。

2.7 多变量 Cox 比例风险回归分析影响术后无复发生存的临床因素 在单变量分析中, 包含血浆 lncRNA XIST 在内有 9 个变量 $P < 0.1$ (包含表 1 中的

8个变量),另外纳入手术年龄,共10个变量,进行时协变量检验,除术后妊娠和分娩($P=0.045$)外,有9个变量 $P>0.05$,见表2。考虑到其 P 值略低于0.05,并且是在比例危险(PH)假设下,因此决定将其添加到多变量Cox比例风险回归分析中。此外,容忍度和VIF都没有表明所选10个变量之间有任何显著

的多重共线性。多变量Cox比例风险回归分析时术后复发生存赋值1,术后无复发生存赋值0,连续变量以中位数分为二分类变量并赋值,结果显示,超声检查肌瘤数量、血浆lncRNA XIST相对表达量和术后残余是术后无复发生存的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

表1 复发组与未复发组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	手术年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
复发组	244	37.78±4.97	158.0(155.0,160.0)	55.0(50.0,60.0)
未复发组	318	36.79±5.51	158.0(155.0,162.0)	55.0(51.0,60.0)
<i>t/Z/χ²</i>		0.429	0.649	1.511
<i>P</i>		0.668	0.517	0.131

组别	<i>n</i>	FIGO 肌瘤分型			
		0~2 型	3~5 型	6~7 型	8 型
复发组	244	45(18.44)	125(51.23)	72(29.51)	2(0.82)
未复发组	318	102(32.08)	145(45.60)	68(21.38)	3(0.94)
<i>t/Z/χ²</i>			14.400		
<i>P</i>			0.002		

组别	<i>n</i>	子宫体积(cm ³)	子宫肌瘤最大径(cm)	手术方案			
				腹腔镜手术	宫腔镜手术	经阴道手术	宫腔镜手术+腹腔镜手术
复发组	244	100.39(70.61,164.13)	5.50(4.10,7.70)	13(5.33)	49(20.08)	174(71.31)	8(3.28)
未复发组	318	88.71(60.46,134.32)	5.00(3.68,6.93)	26(8.18)	102(32.08)	184(57.86)	6(1.89)
<i>t/Z/χ²</i>		3.135	2.529			14.000	
<i>P</i>		0.002	0.026			0.003	

组别	<i>n</i>	超声检查 肌瘤数量	合并症			术后 GnRH- α 使用	术后妊娠 和分娩	口服避孕药	术后残余
			子宫内膜 异位症	子宫腺肌症或 子宫腺肌瘤	附件良性 肿块				
复发组	244	3.0(1.0,4.0)	25(10.25)	15(6.15)	28(11.48)	22(9.02)	157(64.34)	8(3.28)	76(31.15)
未复发组	318	1.0(1.0,2.0)	21(6.60)	21(6.60)	31(9.75)	15(4.72)	179(56.29)	13(4.09)	44(13.84)
<i>t/Z/χ²</i>		8.564	2.437	0.048	0.438	2.037	3.726	0.251	24.640
<i>P</i>		<0.001	0.119	0.827	0.508	0.042	0.054	0.616	<0.001

2.8 Kaplan-Meier 曲线分析 根据ROC曲线得到的lncRNA XIST Cut-off值进行分层(≤ 3.483 或 > 3.483),Kaplan-Meier曲线分析结果显示,与血浆lncRNA XIST ≤ 3.483 患者比较,血浆lncRNA XIST > 3.483 患者的无复发生存时间更短[63.0个月(范围7~68个月)*vs.* 51.0个月(范围6~68个月),Log-Rank $\chi^2=32.259, P<0.001$]。见图1。

表2 PH假设和多重共线性的测试结果

变量	Log (累积风险比)	时依协 变量检验	容忍度	VIF
手术年龄	是	0.355	0.963	1.038
超声检查肌瘤数量	是	0.054	0.712	1.405
平滑肌瘤最大径	是	0.464	0.536	1.867
子宫体积	是	0.984	0.813	1.23
FIGO 肌瘤分型	是	0.412	0.505	1.978
手术方案	是	0.053	0.422	2.367
术后残余	是	0.534	0.823	1.215

续表2 PH假设和多重共线性的测试结果

变量	Log (累积风险比)	时依协 变量检验	容忍度	VIF
术后 GnRH-α 使用	是	0.063	0.893	1.12
术后妊娠或分娩	是	0.045	0.956	1.046
血浆 lncRNA XIST	是	0.841	0.886	1.129

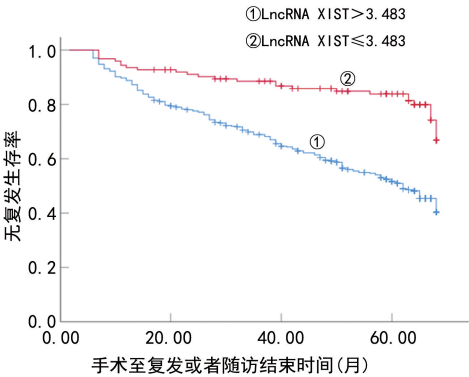


图1 不同血浆lncRNA XIST相对表达量患者Kaplan-Meier曲线分析

表 3 多变量 Cox 比例风险回归分析

变量	赋值		β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
	0	1						
手术年龄	≤38 岁	>38 岁	-0.061	0.131	0.219	0.640	0.941	0.728~1.215
超声检查肌瘤数量	≤2 个	>2 个	-0.908	0.152	35.887	<0.001	0.403	0.300~0.543
平滑肌瘤最大径	≤5.20 cm	>5.20 cm	-0.109	0.145	0.569	0.451	0.897	0.675~1.190
子宫体积	≤93.26 cm ³	>93.26 cm ³	-0.217	0.141	2.350	0.125	0.805	0.610~1.062
FIGO 肌瘤分型	0~2 型	其他亚型	-0.160	0.142	1.264	0.261	0.852	0.645~1.126
手术方案	经阴道手术	内镜手术	0.066	0.182	0.133	0.716	1.068	0.748~1.525
术后残余	否	是	0.473	0.151	9.788	0.002	1.604	1.193~2.157
术后 GnRH-α 使用	否	是	-0.009	0.231	0.002	0.969	0.991	0.630~1.559
术后妊娠或分娩	否	是	0.166	0.136	1.504	0.220	1.181	0.905~1.541
血浆 lncRNA XIST	≤3.483	>3.483	1.140	0.217	27.528	<0.001	1.320	1.209~1.490

3 讨 论

既往研究显示,子宫肌瘤切除术后 UL 的复发率为 35.2%~52.8%^[7-9],本研究结果(43.42%)与以上研究结果基本相符。目前,妇科医生主要根据自己的经验评估个体的 UL 复发风险。因此,寻找评估 UL 复发风险的客观工具至关重要。本研究结果显示,UL 组血浆 lncRNA XIST 相对表达量较对照组明显升高,ROC 曲线也证实了该指标对于 UL 的诊断价值;此外,多变量 Cox 比例风险回归分析结果显示,血浆 lncRNA XIST 相对表达量是 UL 患者术后复发的独立影响因素,血浆 lncRNA XIST>3.483 的患者无复发生存时间更短。因此,lncRNA XIST 可能成为评估育龄女性长期 UL 无复发生存率的生物学指标。

UL 在临床中的诊断主要依靠超声检查^[10]。既往有研究采用高通量基因芯片技术筛选了 UL 患者的 lncRNA 表达谱,结果发现在子宫肌瘤与正常子宫肌层组织之间存在高达 789 个 lncRNA 表达异常^[11]。提示 lncRNA 在子宫肌瘤的生长和增殖中具有一定的作用。其中一部分 lncRNA 在子宫肌瘤的增殖中具有促进作用,如 ZHOU 等^[12]发现 lncRNA Alu 介导的 p21 转录调节因子(APTR)在 UL 组织中明显升高,APTR 通过靶向 ERα 作用于 Wnt 通路进而影响 UL 的增殖。另外,H19 lncRNA 也被证明是 UL 的促进因子,其通过多种机制促进 MED12、HMGA2 和关键 ECM 重塑基因的表达,包括 TET3 的一类新的表观遗传修饰^[13]。lncRNA XIST 已经被证明是多种疾病的调节因子,包括在乳腺癌中调控 miR-1269b 和 SOX6 发挥抑癌因子作用,在胰腺癌中发挥促进恶性肿瘤细胞侵袭和转移的作用^[14-15]。本研究结果发现,UL 组血浆 lncRNA XIST 相对表达量明显高于对照组,且进一步通过 ROC 曲线证明血浆 lncRNA XIST 对 UL 具有较高的诊断价值(AUC:0.948)。因此,推

测未来临床也许可以将血浆 lncRNA XIST 用于评估 UL 的发生风险。

与本研究结果相似的是,CHUANG 等^[16]在 61 份子宫切除组织标本中发现,lncRNA XIST 明显升高,而在敲低 lncRNA XIST 表达后,细胞增殖降低,而 miR-29c(具有许多靶标,包括胶原蛋白、弹性蛋白和基质金属蛋白酶)和 miR-200c(在细胞转化、炎症、血管生成、细胞周期调节和基质重塑中至关重要的基因)的表达增加。本研究还分析了 lncRNA XIST 与 UL 患者预后的关系,发现 lncRNA XIST 与 UL 患者术后的预后(术后 6 月后)有关,本研究中超过 40% 的患者出现了复发。采用 ROC 曲线获得的 lncRNA XIST Cut-off 值对术后 6 个月后复发的患者进行了分组,并采用多变量 Cox 比例风险回归确定了 lncRNA XIST 相对表达量与术后无复发生存的关系。在 lncRNA XIST>3.483 的 UL 患者中,随访时间更短,同时无复发生存时间更短。各项研究结果都说明血浆 lncRNA XIST 具有预测 UL 患者疾病复发的能力。此外,术后残余和既往子宫肌瘤数量>2 个的患者也更容易出现术后复发。

综上所述,高血浆 lncRNA XIST 相对表达量可能是引起 UL 的机制之一,此外高 lncRNA XIST 相对表达量可能预示 UL 患者的预后不良,其可以作为一项客观的生物学指标为临床评估 UL 复发风险提供依据。

参考文献

[1] YANG Q W,CIEBIERA M,BARIANI M V,et al. Comprehensive review of uterine fibroids;developmental origin,pathogenesis,and treatment[J]. Endocr Rev,2022,43 (4):678-719.

[2] 叶雨蓝,王晓霞,谢晓冬.单孔或多孔腹腔镜用于子宫肌瘤切除术效果比较[J].中国计划生育学杂志,2022,30

(1):37-41.

[3] KOTANI Y,TOBIUME T,FUJISHIMA R,et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy[J]. J Obstet Gynaecol Res,2022,29(4):1086-1101.

[4] 兰伟途,王万宏,武峰,等. LncRNA XIST 靶向 miR-543 对胶质瘤细胞增殖凋亡的作用机制研究[J]. 临床神经外科杂志,2023,20(2):158-162.

[5] SATO S,MAEKAWA R,YAMAGATA Y,et al. Potential mechanisms of aberrant DNA hypomethylation on the x chromosome in uterine leiomyomas[J]. J Reprod Dev, 2014,60(1):47-54.

[6] 邵瑾,何末琴. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后患者血清 CA-199,CEA 表达及预测术后复发[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(6):1379-1383.

[7] TINELLI A,VINCIGUERRA M,MALVASI A,et al. Uterine fibroids and diet [J]. Int J Environ Res Public Health,2021,18(3):1066.

[8] GIULIANI E,AS-SANIE S,MARSH E E. Epidemiology and management of uterine fibroids[J]. Intern J Gynecol Obstet,2020,149(1):3-9.

[9] 刘欣,汪伟,唐杰,等. 子宫肌瘤聚焦超声消融手术与子宫肌瘤剔除术的远期临床疗效比较[J]. 中华妇产科杂志, 2022,57(4):244-252.

[10] 王潇洒,许克璞,常旭光. 阴道超声和腹部超声鉴别诊断

子宫肌瘤和子宫腺肌病的价值对比[J]. 中国实用医刊, 2023,50(1):70-73.

[11] 王巍,王锦姝,刘刚. 子宫肌瘤组织中长链非编码 RNA 表达谱分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2019,40(12):981-988.

[12] ZHOU W Q,WANG G C,LI B L,et al. lncRNA APTR promotes uterine leiomyoma cell proliferation by targeting ER α to activate the Wnt/ β -Catenin pathway [J]. Front Oncol,2021,11:536346.

[13] CAO T F,JIANG Y,WANG Z S,et al. H19 lncRNA identified as a master regulator of genes that drive uterine leiomyomas[J]. Oncogene,2019,38(27):5356-5366.

[14] 张裔麒元,王佳宁,周昱. lncRNA XIST 通过调控 miR-1269b/SOX6 抑制乳腺癌生长,迁移和侵袭的研究[J]. 国际免疫学杂志,2019,42(4):358-364.

[15] 闵捷,曹丽莉,沈彬彬,等. 长链非编码 RNA XIST 靶向 miR-101/EZH2 对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中华胰腺病杂志,2020,20(3):200-206.

[16] CHUANG T D,REHAN A,KHORRAM O. Functional role of the long noncoding RNA X-inactive specific transcript in leiomyoma pathogenesis[J]. Fertil Steril,2021, 115(1):238-247.

(收稿日期:2024-01-06 修回日期:2024-05-15)

(上接第 2479 页)

粉酶水平的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版),2019, 5(2):208-212.

[9] 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2021 版)[J]. 中华外科杂志,2021, 59(6):422-429.

[10] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)摘登 (1)[J]. 新医学,2005,36(8):495.

[11] 薛伟佳,张灿,王静,等. 腹腔镜胆囊切除术治疗胆囊结石合并急性胆囊炎的疗效及对免疫功能和生活质量的影响 [J]. 现代生物医学进展,2022,22(10):1914-1918.

[12] SERBAN D,SOCEA B,BALASESCU S A,et al. Safety of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in the elderly:a multivariate analysis of risk factors for intra and postoperative complications[J]. Medicina (Kaunas), 2021,57(3):230-241.

[13] 唐雪. 1 例感染性结石术后出现感染并发病的围术期预警分析及护理重点[J]. (引文版)医药卫生,2021,2(6): 223-224.

[14] 刘梦昕,孙昌业,李铎,等. 大鼠成纤维细胞生长因子对心肌成纤维细胞增殖和转分化的作用机制[J]. 解剖学报, 2021,52(5):712-719.

[15] DAFALLA A I,MHALHAL T R,HISCOCKS K,et al. Non-sulfated cholecystokinin-8 increases enteric and hindbrain Fos-like immunoreactivity in male Sprague

Dawley rats[J]. Brain Res,2019,1708(1):200-206.

[16] XU J,ZHAO S,ZHAO L,et al. Carvedilol alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by inhibiting Ras homolog family member A (RhoA)/ROCK activities[J]. Bioengineered,2022,13(2):4137-4145.

[17] 田银,林芳,吴黄铭,等. 基于 NF- κ B 信号通路筛选产抗炎活性次级代谢产物的红树林真菌[J]. 中国抗生素杂志,2022,47(5):435-442.

[18] 韩琳,曾群章. miR-143 靶向 TREM1 调控免疫因子白介素-6/10 对克罗恩病模型肠黏膜 HT-29 细胞增殖的影响机制[J]. 免疫学杂志,2023,39(3):216-224.

[19] KOZIK J H,TRAUTMANN T,CARAMBIA A,et al. Attenuated viral hepatitis in Trem1 $^{-/-}$ mice is associated with reduced inflammatory activity of neutrophils [J]. Sci Rep,2016,6(10):28556-28562.

[20] LIU Q,JOHNSON E M,LAM R K,et al. Peripheral TREM1 responses to brain and intestinal immunogens amplify stroke severity[J]. Nat Immunol,2019,20(8): 1023-1034.

[21] 麻日亮,王晓夏,凌茂瑶,等. TREM1/TREM2 在小鼠呼吸机相关性肺损伤中的表达[J]. 广西医科大学学报, 2021,38(6):1091-1095.

(收稿日期:2023-12-21 修回日期:2024-05-08)