

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2024. 05. 009

长链非编码 RNA LINC02321 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义\*

姚宝林<sup>1</sup>, 张蓓蕾<sup>1</sup>, 岳 娟<sup>1</sup>, 徐妮妮<sup>1</sup>, 姚君诚<sup>2</sup>, 荣伟程<sup>3</sup>, 杨 潇<sup>1△</sup>

1. 空军军医大学第二附属医院妇产科, 陕西西安 710038; 2. 甘肃省通渭县中医医院普通外科, 甘肃定西 743399; 3. 空军军医大学第二附属医院放射科, 陕西西安 710038

**摘要:**目的 基于生物信息学分析长链非编码 RNA(lncRNA) LINC02321 在子宫内膜癌(UCEC)中的表达及其临床意义。**方法** 从 TCGA 数据库下载 552 例 UCEC 组织样本和 35 例癌旁组织样本(其中 23 例样本为配对组织)的基因表达谱数据及相关临床资料, 基于 R 语言进行相关生物信息学分析, 以解析 LINC02321 在 UCEC 中的表达及其与临床病理特征、预后及免疫细胞浸润的相关性, 并评估其在 UCEC 中的诊断价值。采用 Spearman 相关对 LINC02321 表达水平与肿瘤组织免疫细胞浸润的相关性进行评估。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 通过计算曲线下面积(AUC)评价 LINC02321 对 UCEC 的诊断效能。通过实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 LINC02321 在 UCEC 组织及癌旁组织中的表达水平。**结果** 对 552 例 UCEC 组织和 35 例癌旁组织的表达谱数据分析发现, UCEC 组织 LINC02321 表达水平高于癌旁组织, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。进一步对 23 例配对 UCEC 组织的表达谱数据进行分析发现, 相较于癌旁组织, LINC02321 在肿瘤组织中的表达水平明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。UCEC 患者不同年龄、临床分期、组织学类型、组织学分级、肿瘤浸润程度及激素治疗的 LINC02321 低表达及高表达情况比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而初始治疗结局、残瘤分级、绝经状态比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。LINC02321 高表达患者的总生存期(OS)、疾病相关生存期(DSS)和无进展间隔期(PFI)均明显短于低表达患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 单因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄、临床分期、初始治疗结局、组织学类型、组织学分级、残瘤分级、肿瘤浸润程度及 LINC02321 表达水平是影响 UCEC 患者 OS 的因素( $P < 0.05$ )。多因素 Cox 回归分析结果显示, LINC02321 高表达水平、临床分期Ⅲ和Ⅳ、疾病进展和疾病稳定是影响 UCEC 患者 OS 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, LINC02321 表达水平对于评估 UCEC、临床分期Ⅰ、组织学分级 G1 期和肿瘤浸润程度均具有一定的诊断价值。LINC02321 表达水平对于评估 1、3、5 年 OS(AUC 分别为 0.659、0.629 和 0.623)、DSS(AUC 分别为 0.690、0.645 和 0.608)和 PFI(AUC 分别为 0.633、0.602 和 0.612)同样具有诊断价值。LINC02321 表达水平与辅助性 T 淋巴细胞 2 的浸润呈正相关, 而与 CD56bright NK 细胞、未成熟树突状细胞、嗜酸粒细胞的浸润均呈负相关( $P < 0.001$ )。LINC02321 在 UCEC 组织中的表达验证结果显示, LINC02321 在 UCEC 组织中的表达水平明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** LncRNA LINC02321 高表达是 UCEC 患者预后不良的独立危险因素, 具有成为 UCEC 诊断、预后判断及肿瘤免疫微环境评估生物标志物的潜在应用价值。

**关键词:** 子宫内膜癌; 长链非编码 RNA; LINC02321; 预后; 诊断; 免疫细胞浸润

**中图法分类号:** R737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2024)05-0616-07

Expression and clinical significance of long non-coding RNA LINC02321 in endometrial carcinoma\*

YAO Baolin<sup>1</sup>, ZHANG Beilei<sup>1</sup>, YUE Juan<sup>1</sup>, XU Nini<sup>1</sup>, YAO Juncheng<sup>2</sup>, RONG Weicheng<sup>3</sup>, YANG Xiao<sup>1△</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 2. Department of General Surgery, Tongwei County Hospital of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province, Dingxi, Gansu 743399, China; 3. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

**Abstract: Objective** To analyze the expression and clinical significance of long non-coding RNA (lncRNA) LINC02321 in endometrial carcinoma (UCEC) based on bioinformatics. **Methods** The gene expres-

\* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2023-JC-YB-660)。  
作者简介: 姚宝林, 女, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: 254184508@qq.com。  
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240221.1553.002.html>(2024-02-23)

sion profiles and clinical data of 552 UCEC tissue samples and 35 paracancerous tissue samples (23 of these samples were paired tissues) were downloaded from TCGA database. Bioinformatics analysis was performed based on R language to analyze the expression of LINC02321 in UCEC and its correlation with clinicopathological features, prognosis and immune cell infiltration, and the diagnostic value of UCEC was evaluated. Spearman correlation was used to evaluate the correlation between the expression level of LINC02321 and the immune cell infiltration in tumor tissues. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of LINC02321 for UCEC. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of LINC02321 in 20 UCEC tissues and paracancerous tissues. **Results** The expression profile data of 552 UCEC tissues and 35 paracancerous tissues showed that the expression level of LINC02321 in UCEC tissues was higher than that in paracancerous normal tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). Further analysis of the expression profile data of 23 paired UCEC tissues showed that the expression level of LINC02321 in tumor tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.001$ ). There were significant differences in the low and high expression of LINC02321 among UCEC patients with different age, clinical stage, histological type, histological grade, degree of tumor invasion and hormone therapy ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in the initial treatment outcome, residual tumor grade and menopausal status ( $P>0.05$ ). The overall survival (OS), disease-related survival (DSS) and progression-free interval (PFI) of patients with high LINC02321 expression were significantly shorter than those of patients with low LINC02321 expression, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Univariate Cox regression analysis showed that age, clinical stage, initial treatment outcome, histological type, histological grade, residual tumor grade, degree of tumor invasion and the expression level of LINC02321 were the factors affecting the OS of UCEC patients ( $P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that high expression level of LINC02321, clinical stage III and IV, disease progression and stable disease were independent risk factors for OS of UCEC patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that LINC02321 expression level had a certain diagnostic value for predicting UCEC, clinical stage I, histological grade G1 and degree of tumor invasion. The expression level of LINC02321 also had diagnostic value for predicting 1 year, 3 years and 5 years OS (AUC=0.659, 0.629, 0.623), DSS (AUC=0.690, 0.645, 0.608) and PFI (AUC=0.633, 0.602, 0.612). The expression level of LINC02321 was positively correlated with the infiltration of helper T lymphocyte type 2 cells, but negatively correlated with the infiltration of CD56bright NK cells, immature dendritic cells and eosinophils ( $P<0.001$ ). The validation results of LINC02321 expression in UCEC tissues showed that the expression level of LINC02321 in UCEC tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** High expression of LINC02321 is an independent risk factor for poor prognosis in UCEC patients. LINC02321 has potential application value as a biomarker for the diagnosis, prognosis and evaluation of tumor immune microenvironment in UCEC.

**Key words:** endometrial cancer; long non-coding RNA; LINC02321; prognosis; diagnosis; immune cell infiltration

子宫内膜癌(UCEC)作为最严重的妇科恶性肿瘤之一,占女性生殖道恶性肿瘤的20%~30%<sup>[1]</sup>。UCEC起源于子宫内膜上皮,主要受雌激素的影响<sup>[2]</sup>。由于肥胖和老龄化人口的增加,UCEC的发病率和病死率逐年升高<sup>[3-4]</sup>。尽管近年来医疗技术不断进步,但由于UCEC早期诊断困难和较高的复发率,晚期UCEC患者的总体预后并无明显改善<sup>[5-6]</sup>,因此,迫切需要阐明UCEC发生与发展的分子机制,进而开发用于UCEC早期诊断、预后判断的生物标志物及治疗靶点。

长链非编码RNA(lncRNA)是一类缺乏蛋白编码活性的RNA分子,转录本长度均在200个核苷酸以上,可在转录、转录后及表观遗传学层面调控基因表达<sup>[7-8]</sup>。有研究表明,lncRNA作为关键调控因子可广泛参与包括UCEC在内的各类肿瘤的发生与发展<sup>[9-10]</sup>。近年来,大量lncRNAs被鉴定出在UCEC中异常表达且与患者的不良预后密切相关,其可通过影响细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭、血管生成及耐药等生物学过程进而参与UCEC发生与发展<sup>[11-15]</sup>,有成为诊断和预后判断生物标志物及治疗靶点的潜力。

LINC02321 是一条转录于编码基因 TTC7B 和 RPS6KA5 之间的 lncRNA,位于人类染色体 14q32.11 区域。最近一项有关膀胱癌的研究发现,LINC02321 作为血管新生相关 lncRNA,在膀胱癌中上调表达,是膀胱癌患者预后的影响因素,并可通过激活 VEGFA 通路促进膀胱癌细胞增殖、侵袭、迁移和顺铂耐药<sup>[16]</sup>,提示 LINC02321 在肿瘤进展中可能发挥促癌作用。而 LINC02321 在 UCEC 中的表达是否异常及有何临床意义目前尚不清楚。因此,本研究基于生物信息学技术解析 LINC02321 在 UCEC 组织中的表达情况及其临床意义,以期 LINC02321 用于 UCEC 早期诊断、预后判断等基础及临床转化研究提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中 552 例 UCEC 组织和 35 例癌旁组织(其中 23 例样本为配对组织)样本的基因表达谱数据及对应的临床资料作为研究对象(552 例 UCEC 样本中部分资料不全)。其中表达谱数据通过 R 语言软件包“EdgeR”进行过滤和标准化处理进而获得每千个碱基的转录每百万映射读取的转录本(TPM)数据,并经 log2 转换后用于后续分析。552 例 UCEC 患者中年龄≤60 岁 207 例,>60 岁 344 例;临床分期:Ⅰ和Ⅱ期 393 例,Ⅲ和Ⅳ期 159 例;初始治疗结局:疾病进展和疾病稳定 26 例,部分缓解和完全缓解 456 例;组织学类型:子宫内膜样 411 例,混合性和浆液性 141 例;组织学分级:G1 期 99 例,G2 和 G3 期 444 例;残瘤分级:R0 级 377 例,R1 和 R2 级 38 例;肿瘤浸润程度:<50% 261 例,≥50% 215 例;绝经状态:绝经前期 35 例,围绝经期和绝经后期 472 例;激素治疗:无 299 例,有 47 例。

1.2 方法 (1)分析 LINC02321 在 UCEC 组织中的表达及比较其临床病理特征。采用 R 语言软件包“EdgeR”分析 LINC02321 在 552 例 UCEC 组织和 35 例癌旁组织及 23 例配对 UCEC 组织中的表达情况;基于表达水平中位值分为高表达组和低表达组,比较两组年龄、临床分期、初始治疗结局、组织学类型、组织学分级、残瘤分级、肿瘤浸润程度、绝经状态、激素治疗等临床参数的相关性。(2)分析 LINC02321 与 UCEC 患者预后相关性。基于表达水平中位值分为高表达组和低表达组,分析 LINC02321 表达水平与总生存期(OS)、疾病相关生存期(DSS)及无进展间隔期(PFI)的相关性并评估生存差异。(3)分析 LINC02321 与 UCEC 免疫细胞浸润的相关性。分析 LINC02321 表达水平与肿瘤组织免疫细胞浸润丰度的相关性。(4)分析 LINC02321 对 UCEC 的诊断价值。(5)LINC02321 在 UCEC 组织中的表达验证。收集 20 例 2019 年 1 月至 2022 年 10 月在空军军医大

学第二附属医院(以下简称本院)进行手术切除的 UCEC 患者的肿瘤组织和癌旁组织标本,所有标本均经组织 RNA 保护液(德国 QIAGEN)处理后于-80℃保存。采用 TRIzol 试剂(美国 Thermo)提取组织总 RNA,并使用 UltraSYBR One Step RT-qPCR Kit(康为世纪生物科技股份有限公司)进行实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)分析 LINC02321 在 UCEC 组织中的表达水平。qRT-PCR 采用 β-Actin 作为内参并通过 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算相对表达量。引物由上海生工生物工程公司合成,序列如下:LINC02321(上游引物:5'-GGAGATGAGGACTGGGAGGT-3'和下游引物:5'-GGACAGCTGGGAAAGGAGTC-3');β-Actin(上游引物:5'-TGGCACCCAGCACAATGAA-3'和下游引物:5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3')。本研究所收集样本均经患者或家属同意,并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(批号:202108-01)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件和 R4.2.1 进行数据处理与统计分析。使用 R 语言软件包“rms”构建 Nomogram 预测模型和校准曲线用于预测 UCEC 患者 1、3 和 5 年的 OS。使用 R 语言包“Survival”通过 Kaplan-Meier 法分析 LINC02321 表达水平与 OS、DSS 及 PFI 的相关性并执行 log-Rank 检验以评估生存差异;构建 Cox 比例风险回归模型分析影响 OS 的危险因素;通过“GSVA”R 语言包利用 ssGSEA 算法解析 LINC02321 表达水平与肿瘤组织免疫细胞浸润丰度的相关性,并采用 Spearman 相关对 LINC02321 表达水平与 UCEC 免疫细胞浸润的相关性进行评估。采用 R 语言软件包“pROC”绘制受试者工作特征(ROC)曲线,通过计算曲线下面积(AUC)评价 LINC02321 对 UCEC 的诊断效能。不符合正态分布的计量资料以 M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)表示,非参数两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LINC02321 在 UCEC 组织和癌旁组织表达情况比较 对 552 例 UCEC 组织和 35 例癌旁组织的表达谱数据分析发现,UCEC 组织 LINC02321 表达水平[0.491(0.276,0.812)]高于癌旁组织[0.059(0.000,0.134)],差异有统计学意义(P<0.001)。进一步对 23 例配对 UCEC 组织的表达谱数据进行分析发现,与癌旁组织[0.053(0.000,0.148)]比较,LINC02321 在肿瘤组织[0.667(0.456,0.831)]中的表达水平升高,差异有统计学意义(P<0.001)。

2.2 不同临床病理特征 UCEC 患者 LINC02321 低表达与高表达情况比较 UCEC 患者不同年龄、临床分期、组织学类型、组织学分级、肿瘤浸润程度及激素

治疗的 LINC02321 低表达及高表达情况比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而初始治疗结局、残瘤分级及绝经状态比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 不同临床病理特征 UCEC 患者 LINC02321 低表达与高表达情况比较[n(%)]

| 临床病理特征    | n   | LINC02321  |            | $\chi^2$ | P      |
|-----------|-----|------------|------------|----------|--------|
|           |     | 低表达        | 高表达        |          |        |
| 年龄(岁)     |     |            |            | 5.799    | 0.016  |
| ≤60       | 207 | 117(56.52) | 90(43.48)  |          |        |
| >60       | 344 | 158(45.93) | 186(54.07) |          |        |
| 临床分期      |     |            |            | 4.666    | 0.031  |
| I和II期     | 393 | 208(52.93) | 185(47.07) |          |        |
| III和IV期   | 159 | 68(42.77)  | 91(57.23)  |          |        |
| 初始治疗结局    |     |            |            | 0.723    | 0.395  |
| 疾病进展和疾病稳定 | 26  | 11(42.31)  | 15(57.69)  |          |        |
| 部分缓解和完全缓解 | 456 | 232(50.88) | 224(49.12) |          |        |
| 组织学类型     |     |            |            | 21.818   | <0.001 |
| 子宫内膜样     | 411 | 230(55.96) | 181(44.04) |          |        |
| 混合性及浆液性   | 141 | 47(33.33)  | 94(66.67)  |          |        |
| 组织学分级     |     |            |            | 19.854   | <0.001 |
| G1 期      | 99  | 70(70.71)  | 29(29.29)  |          |        |
| G2 和 G3 期 | 444 | 204(45.95) | 240(54.05) |          |        |
| 残瘤分级      |     |            |            | 1.729    | 1.189  |
| R0        | 377 | 181(48.01) | 196(51.99) |          |        |
| R1 和 R2   | 38  | 14(36.84)  | 24(63.16)  |          |        |
| 肿瘤浸润程度(%) |     |            |            | 8.430    | 0.004  |
| <50       | 261 | 149(57.09) | 112(42.91) |          |        |
| ≥50       | 215 | 94(43.72)  | 121(56.28) |          |        |
| 绝经状态      |     |            |            | 1.983    | 0.159  |
| 绝经前期      | 35  | 21(60.00)  | 14(40.00)  |          |        |
| 围绝经期和绝经后期 | 472 | 225(47.67) | 247(52.33) |          |        |
| 激素治疗      |     |            |            | 5.080    | 0.024  |
| 无         | 299 | 138(46.15) | 161(53.85) |          |        |
| 有         | 47  | 30(63.83)  | 17(36.17)  |          |        |

注:部分样本临床病理特征资料不全。

**2.3 LINC02321 表达与 UCEC 患者生存期的相关性**及 OS 影响因素的 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归分析显示,UCEC 患者不同年龄、临床分期、初始治疗结局、组织学类型、组织学分级、残瘤分级、肿瘤浸润程度及 LINC02321 表达水平是影响 UCEC 患者 OS 的因素( $P<0.05$ )。见表 2。LINC02321 高表达患者的 OS、DSS 和 PFI 均明显短于低表达患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 1。以生存状态为因变量(死亡=0,存活=1),将表 2 中差异有统计学意义且与 OS 相关的临床参数作为自变量,纳入多因素 Cox 回归分析(赋值见表 3),结果显示,LINC02321 高表达水平( $HR=1.848,P=0.036$ )、临床分期Ⅲ和

Ⅳ( $HR=3.206,P<0.001$ )、疾病进展和疾病稳定( $HR=0.260,P<0.001$ )是影响 UCEC 患者 OS 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

综合 LINC02321 表达水平、年龄、临床分期、初始治疗结局、组织学分型、组织学分级及肿瘤浸润程度等影响 OS 的危险因素构建 Nomogram 预测模型,对 UCEC 患者 1、3 和 5 年的 OS 进行预测,并利用校准曲线对模型的预测效能进行评估,结果显示,LINC02321 表达水平对预测 UCEC 患者生存的贡献率达 40%,校准曲线显示该 Nomogram 模型具有良好的预测效能。见图 2。

表 2 不同病理特征 UCEC 患者中位 OS 情况比较

| 临床病理特征    | n   | 中位生存期(d) | 单因素分析              |        |
|-----------|-----|----------|--------------------|--------|
|           |     |          | HR(95%CI)          | P      |
| 年龄(岁)     |     |          | 1.847(1.160~2.940) | 0.010  |
| ≤60       | 207 | 3 112    |                    |        |
| >60       | 342 | 3 349    |                    |        |
| 临床分期      |     |          | 3.543(2.355~5.329) | <0.001 |
| I和II期     | 391 | 3 365    |                    |        |
| III和IV期   | 159 | 1 423    |                    |        |
| 初始治疗结局    |     |          | 0.139(0.079~0.243) | <0.001 |
| 疾病进展和疾病稳定 | 26  | 439      |                    |        |
| 部分缓解和完全缓解 | 454 | 3 365    |                    |        |
| 组织学类型     |     |          | 2.628(1.746~3.957) | <0.001 |
| 子宫内膜样     | 411 | 3 423    |                    |        |
| 混合性和浆液性   | 140 | 1 484    |                    |        |
| 组织学分级     |     |          | 3.281(1.907~5.643) | <0.001 |
| G1 期      | 99  | 2 236    |                    |        |
| G2 和 G3 期 | 441 | 3 251    |                    |        |
| 残瘤分级      |     |          | 3.273(1.858~5.765) | <0.001 |
| R0        | 373 | 3 365    |                    |        |
| R1 和 R2   | 38  | 871      |                    |        |
| 肿瘤浸润程度(%) |     |          | 2.813(1.744~4.535) | <0.001 |
| <50       | 261 | 1 894    |                    |        |
| ≥50       | 212 | 3 112    |                    |        |
| 绝经状态      |     |          | 0.813(0.375~1.764) | 0.600  |
| 绝经前期      | 35  | 1 428    |                    |        |
| 围绝经期和绝经后期 | 472 | 3 349    |                    |        |
| 激素治疗      |     |          | 0.866(0.409~1.831) | 0.706  |
| 无         | 296 | 3 349    |                    |        |
| 有         | 45  | 3 251    |                    |        |
| LINC02321 |     |          | 2.720(1.739~4.254) | <0.001 |
| 低表达       | 275 | 3 365    |                    |        |
| 高表达       | 276 | 2 452    |                    |        |

注:部分样本生存数据缺失。

**2.4 LINC02321 对 UCEC 的诊断价值** ROC 曲线分析结果显示,LINC02321 表达水平对于评估 UCEC (AUC=0.877)、临床分期 I (AUC=0.862)、组织学

分级 G1 期 (AUC = 0. 772) 和肿瘤浸润 (AUC = 0. 915) 均具有一定的诊断价值。此外, LINC02321 表达水平对于评估 1、3、5 年 OS (AUC 分别为 0. 659、0. 629 和 0. 623)、DSS (AUC 分别为 0. 690、0. 645 和 0. 608) 和 PFI (AUC 分别为 0. 633、0. 602 和 0. 612) 同样具有诊断价值。

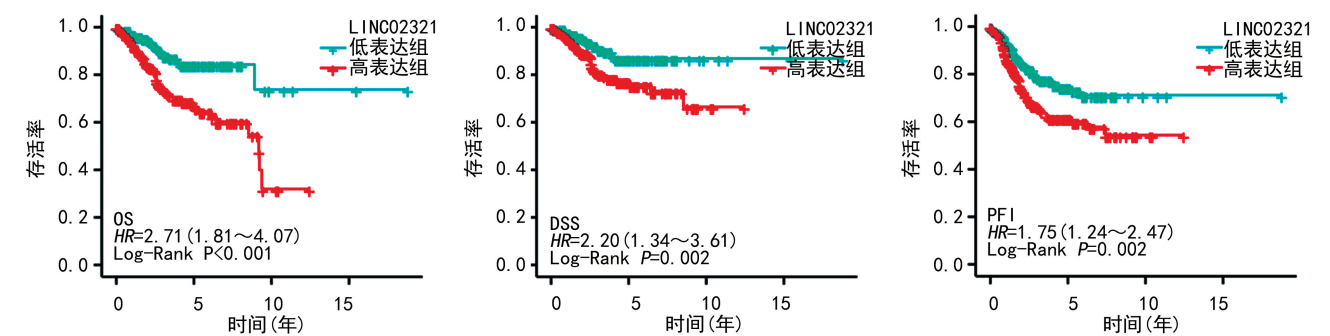


图 1 UCEC 患者的不同 LINC02321 表达的 OS、DSS 和 PFI 比较

表 3 自变量赋值

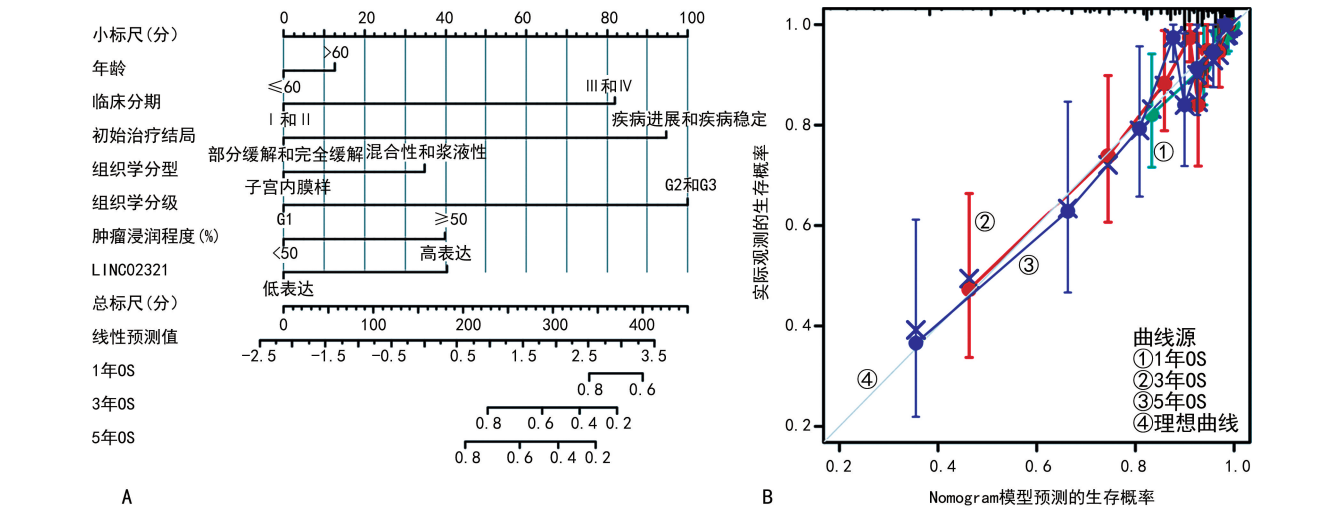
| 变量        | 赋值                       |
|-----------|--------------------------|
| 年龄        | >60 岁=1, ≤60 岁=0         |
| 临床分期      | Ⅲ 和 Ⅳ 期=1, Ⅰ 和 Ⅱ 期=0     |
| 初始治疗结局    | 疾病进展和疾病稳定=1, 部分缓解和完全缓解=0 |
| 组织学类型     | 混合性及浆液性=1, 子宫内膜样=0       |
| 组织学分级     | G2 和 G3 期=1, G1 期=0      |
| 残留分级      | R1 和 R2=1, R0=0          |
| 肿瘤浸润程度    | ≥50%=1, <50%=0           |
| 绝经状态      | 围绝经期和绝经后期=1, 绝经前期=0      |
| 激素治疗      | 有=1, 无=0                 |
| LINC02321 | 高表达=1, 低表达=0             |

2.5 LINC02321 表达水平与 UCEC 免疫细胞浸润的关系 LINC02321 表达水平与 4 种免疫细胞在 UCEC 肿瘤微环境中的浸润明显相关, 其中与辅助性

T 淋巴细胞 2 (Th2) 的浸润呈正相关 ( $r=0.231, P<0.001$ ), 而与 CD56<sup>bright</sup> NK 细胞 ( $r=-0.342, P<0.001$ )、未成熟树突状细胞 ( $r=-0.239, P<0.001$ )、嗜酸粒细胞 ( $r=-0.204, P<0.001$ ) 的浸润均呈负相关。

表 4 影响 UCEC 患者 OS 的多因素 Cox 分析

| 临床病理特征       | $\beta$ | HR (95%CI)          | P      |
|--------------|---------|---------------------|--------|
| 年龄           | 0.165   | 1.179 (0.633~2.195) | 0.605  |
| 临床分期         | 1.165   | 3.206 (1.766~5.817) | <0.001 |
| 初始治疗结局       | -1.347  | 0.260 (0.131~0.517) | <0.001 |
| 组织学分型        | 0.527   | 1.694 (0.878~3.268) | 0.116  |
| 组织学分级        | 0.195   | 1.215 (0.597~2.473) | 0.592  |
| 残留分级         | 0.665   | 1.944 (0.842~4.490) | 0.120  |
| 肿瘤浸润程度       | 0.592   | 1.807 (0.992~3.293) | 0.053  |
| LINC02321 表达 | 0.614   | 1.848 (1.042~3.277) | 0.036  |



注: A 为构建的 Nomogram 预测模型; B 为预测模型的校准曲线。

图 2 预测 UCEC 患者 1、3、5 年 OS 的 Nomogram 模型

2.6 LINC02321 在 UCEC 组织中的表达验证 为进一步明确 LINC02321 在 UCEC 组织中的表达趋

势,通过 qRT-PCR 分析 20 例 UCEC 患者肿瘤组织及癌旁组织中 LINC02321 的表达情况发现,LINC02321 在 UCEC 组织[3. 230(1. 910,5. 492)]中的表达水平明显高于癌旁组织[6. 220(2. 702,9. 023)],差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其结果与生物信息学分析结果一致。

### 3 讨 论

LncRNA 作为重要的调控分子类型之一,因其数量庞大且在不同生理和病理状态下具有明显的组织特异性与时空特异性,已成为肿瘤诊断和预后评估新型生物标志物研发的热点分子类型<sup>[17-18]</sup>。最近有研究发现一个由 6 条与细胞焦亡相关的 lncRNAs 组成的分子标签与 UCEC 患者预后、免疫细胞浸润、T 淋巴细胞耗竭及免疫治疗和化疗反应密切相关,对 UCEC 具有良好的预测能力且有望成为提高免疫治疗效果的治疗靶点<sup>[19]</sup>。

LINC02321 作为一条促癌 lncRNA 被发现在膀胱癌中上调表达并参与肿瘤进展,且作为血管生成和基底膜相关 lncRNA 与其他若干 lncRNA 组成的分子标签可有效预测膀胱癌患者的预后和肿瘤转移<sup>[16,20]</sup>,提示 LINC02321 在肿瘤进展中发挥着重要作用。目前,LINC02321 在 UCEC 中的表达状况及是否参与 UCEC 进展还不清楚。故本研究基于 TCGA 数据库中 UCEC 的基因表达数据及临床资料,通过生物信息学分析对 LINC02321 在 UCEC 中的表达情况及临床意义进行了探讨,发现 LINC02321 在配对和非配对 UCEC 组织中的表达水平均明显高于正常组织,提示 LINC02321 具有作为 UCEC 诊断分子标志物的潜力。其次,本研究发现,LINC02321 的高表达对预测 UCEC 患者生存期具有较大贡献,且对评估 UCEC、组织学 G1 期、临床分期 I 以及 1、3、5 年生存期(OS、DSS 和 PFI)均具有良好的预测效果,表明 LINC02321 的高表达与 UCEC 患者不良临床病理特征和预后密切相关,进一步提示 LINC02321 在 UCEC 中可能发挥促癌作用,是潜在的 UCEC 早期诊断和预后判断的新型分子标志物。在膀胱癌中,同样发现,LINC02321 在肿瘤组织中上调表达与膀胱癌患者不良预后密切相关,并可促进膀胱癌细胞的增殖和转移<sup>[16]</sup>。本研究发现,LINC02321 的高表达与多种具有抗肿瘤活性的免疫细胞(包括 CD56bright NK 细胞、未成熟树突状细胞和嗜酸粒细胞)在 UCEC 组织中的浸润丰度呈负相关,而与具有肿瘤免疫抑制功能的 Th2 细胞呈正相关,提示 LINC02321 的高表达可能与 UCEC 免疫抑制性肿瘤微环境的形成密切相关。最近一项在膀胱癌中的研究发现,由高表达的 LINC02321 与 AC004034. 1、AL662797. 1、NR2F1-AS1、

SETBP1-DT、AC011503. 2、AC093010. 2、LINC00649 一并组成的 lncRNA 分子标签,与 B 淋巴细胞、滤泡 Th (TFH)、调节性 T 淋巴细胞及活化型树突状细胞(aDC)的浸润均呈负相关,而与 NK 细胞的浸润呈正相关<sup>[20]</sup>,提示在不同肿瘤中 LINC02321 可能通过影响不同类型免疫细胞的浸润进而参与特定免疫微环境的形成。最后,本研究通过 qRT-PCR 验证了 LINC02321 在 UCEC 组织中的上调表达,后续可进一步对 UCEC 患者血清和血浆样本中 LINC02321 的表达及其临床相关性和临床意义进行研究,为临床应用转化提供理论依据。

综上所述,本研究基于公共数据通过生物信息学分析揭示了 lncRNA LINC02321 在 UCEC 中异常高表达且可作为潜在的 UCEC 诊断、预后判断的生物标志物以及免疫治疗靶点,同时为进一步开展 LINC02321 的基础与临床转化研究奠定基础。

### 参考文献

- [1] TROJANO G, OLIVIERI C, TINELLI R, et al. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review [J]. Acta Biomed, 2019, 90(4): 405-410.
- [2] RODRIGUEZ A C, BLANCHARD Z, MAURER K A, et al. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions [J]. Horm Cancer, 2019, 10(2/3): 51-63.
- [3] HAG-YAHIA N, GEMER O, EITAN R, et al. Age is an independent predictor of outcome in endometrial cancer patients: an Israeli gynecology oncology group cohort study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(3): 444-452.
- [4] KING L, GAJARAWALA S, MCCRARY M D. Endometrial cancer and obesity: addressing the awkward silence [J]. JAAPA, 2023, 36(1): 28-31.
- [5] TRONCONI F, NERO C, GIUDICE E, et al. Advanced and recurrent endometrial cancer: state of the art and future perspectives [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 180: 103851.
- [6] ZHAO M N, LI W. Metabolism-associated molecular classification of uterine corpus endometrial carcinoma [J]. Front Genet, 2023, 14: 955466.
- [7] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96-118.
- [8] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation [J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2252-2266.
- [9] ZHANG X Z, LIU H, CHEN S R. Mechanisms of long non-coding RNAs in cancers and their dynamic regulations [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1245.

[10] LIU H Y, WAN J H, CHU J. Long non-coding RNAs and endometrial cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 119:109396.

[11] WANG L X, SU X W, WANG L Y, et al. Identification of lncRNAs associated with uterine corpus endometrial cancer prognosis based on the competing endogenous RNA network[J]. Int J Med Sci, 2023, 20 (12): 1600-1615.

[12] ZHANG C, WANG R C, LI M Y, et al. Long non-coding RNA BLACAT2/miR-378a-3p/YY1 feedback loop promotes the proliferation, migration and invasion of uterine corpus endometrial carcinoma[J]. Oncol Rep, 2023, 49 (5):108.

[13] WANG T, JI M, LIU W W, et al. Development and validation of a novel DNA damage repair-related long non-coding RNA signature in predicting prognosis, immunity, and drug sensitivity in uterine corpus endometrial carcinoma[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21: 4944-4959.

[14] CHEN Q, SCHATZ C, CEN Y X, et al. LncRNA TUG1 promotes the migration and invasion in type I endometrial carcinoma cells by regulating E-N cadherin switch [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61(5):780-787.

[15] GUO J L, TANG T, LI J H, et al. LncRNA HEIH en-

hances paclitaxel-tolerance of endometrial cancer cells via activation of MAPK signaling pathway[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(3):1757-1766.

[16] KANG Z, DOU Q, HUANG T, et al. An angiogenesis-related lncRNA signature for the prognostic prediction of patients with bladder cancer and LINC02321 promotes bladder cancer progression via the VEGFA signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2023, 27(2):38.

[17] BEYLERLI O, GAREEV I, SUFIANOV A, et al. Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer[J]. Noncoding RNA Res, 2022, 7(2):66-70.

[18] BADOWSKI C, HE B, GARMIRE L X. Blood-derived lncRNAs as biomarkers for cancer diagnosis: the good, the bad and the beauty[J]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1):40.

[19] LIU J H, GENG R, NI S M, et al. Pyroptosis-related lncRNAs are potential biomarkers for predicting prognoses and immune responses in patients with UCEC[J]. Mol T-her Nucleic Acids, 2022, 27:1036-1055.

[20] FENG L X, YANG J, ZHANG W, et al. Prognostic significance and identification of basement membrane-associated lncRNA in bladder cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:994703.

(收稿日期:2023-08-16 修回日期:2023-11-22)

(上接第 615 页)

[10] ABIODUN A A, ALATISE O I, OKEREKE C E, et al. Comparative study of endoscopic band ligation versus injection sclerotherapy with 50% dextrose in water, in symptomatic internal haemorrhoids[J]. Niger Postgrad Med J, 2020, 27(1):13-20.

[11] 蔡筱颖, 沈一, 龚梦娇, 等. 对比聚桂醇泡沫硬化剂与聚桂醇注射液在内痔患者中的疗效及术后并发症[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(12):137-141.

[12] 孙利冰, 孙淑珍, 刘瑞, 等. 内镜下套扎术、内镜下硬化剂注射疗法及吻合器痔上黏膜环切术治疗老年Ⅰ~Ⅲ度内痔对比观察[J]. 山东医药, 2023, 63(15):73-76.

[13] 任麦芳, 张惠林, 王伟, 等. 内镜下硬化术与吻合器痔上黏膜环切术治疗内痔的疗效和安全性观察[J]. 贵州医药, 2023, 47(10):1615-1616.

[14] MUGUIUMA N, TAKAYAMA T. Endoscopic sclerotherapy with aluminum potassium sulfate and tannic acid: an effective and less invasive strategy for internal hemorrhoids[J]. Clin Endosc, 2019, 52(6):521-522.

[15] 梁凤, 乔晓, 韩成艳, 等. 内镜下橡皮圈套扎术与经典外科手术吻合器痔上黏膜环切钉合术治疗痔疮的临床疗效

[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(2):13-19.

[16] 徐柳, 李胜保, 金曙, 等. 不同剂量聚桂醇泡沫硬化剂治疗出血性内痔的临床观察[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34 (3):207-208.

[17] 陈苏阳, 蒋燕, 焦胜, 等. 内镜下套扎联合泡沫硬化剂注射治疗Ⅱ~Ⅲ度内痔的疗效及安全性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22):121-125.

[18] 李程, 皇甫深强, 刘利, 等. 内镜下套扎手术与泡沫硬化剂对Ⅱ~Ⅲ度内痔患者手术情况、总有效率及恢复的影响[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(4):6-9.

[19] 陈卿奇, 郭殿华, 郑继统. 透明帽辅助内镜下内痔硬化对Ⅱ度Ⅲ度内痔患者的疗效及对血管形态的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(9):1526-1531.

[20] 曾志刚, 郑仕敏, 陈晓芬, 等. 化痔栓联合透明帽辅助内镜下硬化术在内痔治疗中的短期和长期疗效评价研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35):4412-4417.

[21] 熊英, 谢长仿, 韩静, 等. 透明帽辅助内镜下硬化术与吻合器痔上黏膜环切钉合术治疗内痔的临床对照研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(11):912-917.

(收稿日期:2023-09-16 修回日期:2023-12-22)