

# FEZF1-AS1 在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床特征的相关性

李功娟<sup>1</sup>, 张治洋<sup>2</sup>, 樊阳阳<sup>3</sup>

(1. 安康市汉滨区第一人民医院妇科, 陕西安康 725000; 2. 安康市人民医院妇科, 陕西安康 725000;  
3. 陕西省人民医院产科, 西安 710068)

**摘要:**目的 探讨 FEZ 家族锌指 1 反义 RNA 1 (FEZF1-AS1) 在子宫内膜癌(endometrial cancer, EC) 中的表达及其与临床病理的相关性。方法 选取 2010 年 1 月~2018 年 1 月安康市人民医院收治的 172 例 EC 患者为研究对象, 通过实时荧光定量 PCR(quantitative real-time PCR, qPCR) 分别检测患者的 EC 组织和癌旁正常组织中 FEZF1-AS1 的相对表达量, 并且分析 FEZF1-AS1 表达水平与 EC 患者临床特征之间的关系。结果 FEZF1-AS1 在 EC 组织中的相对表达量显著高于癌旁正常组织 ( $P=0.007$ ), 其表达水平与 EC 患者家族肿瘤史 ( $\chi^2=6.891$ ,  $P=0.016$ )、病理分级 ( $\chi^2=7.142$ ,  $P=0.028$ )、肿瘤分期 ( $\chi^2=10.426$ ,  $P=0.002$ )、T 分期 ( $\chi^2=8.248$ ,  $P=0.007$ ) 和 M 分期 ( $\chi^2=10.405$ ,  $P=0.002$ ) 显著相关。结论 FEZF1-AS1 在 EC 中高表达, 且其与患者的家族肿瘤史、病理分级和肿瘤分期等相关。

**关键词:** FEZ 家族锌指 1 反义 RNA 1; 子宫内膜癌; 临床特征; 相关性

**中图分类号:** R737.33; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 01-077-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.020

## Expression of FEZF1-AS1 in Endometrial Carcinoma and Its Correlation with Clinical Characteristics of Patients

LI Gong-juan<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-yang<sup>2</sup>, FAN Yang-yang<sup>3</sup>

(1. Department of Gynecology, the First People's Hospital of Ankang Hanbin District, Shaanxi Ankang 725000, China;  
2. Department of Gynaecology, Ankang People's Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China; 3. Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of FEZF1-AS1 in endometrial carcinoma(EC) and its correlation with clinicopathology. **Methods** A total of 172 EC patients admitted to Ankang People's Hospital from January 2010 to January 2018 were selected as the research objects. Quantitative real-time PCR(qPCR) was used to detect the relative expression level of FEZF1-AS1 in the EC tissues and adjacent normal tissues of the patients, and the relationship between the expression level of FEZF1-AS1 and the clinical characteristics of EC patients was analyzed. **Results** The relative expression level of FeZF1-AS1 in EC tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ( $P=0.007$ ), and its expression level was significantly correlated with the family tumor history ( $\chi^2=6.891$ ,  $P=0.016$ ), pathological grade ( $\chi^2=7.142$ ,  $P=0.028$ ), tumor stage ( $\chi^2=10.426$ ,  $P=0.002$ ), T stage ( $\chi^2=8.248$ ,  $P=0.007$ ), and M stage ( $\chi^2=10.405$ ,  $P=0.002$ ) of EC patients. **Conclusion** FEZF1-AS1 was highly expressed in EC, and it was related to the family tumor history, pathological grade and tumor stage of the patient.

**Keywords:** FEZF1-AS1; endometrial cancer; clinical characteristics; correlation

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全世界常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一<sup>[1-4]</sup>。我国 EC 发病率呈逐年上升趋势, 其发病率仅次于宫颈癌的妇科肿瘤, 在部分城市已成为发病率最高的妇科肿瘤, 且病死率居高不下。目前对于 EC 患者的治疗以手术切除为主, 以放疗和化疗作为辅助治疗<sup>[5-6]</sup>, 对于 EC 仍以早诊断早治疗为主要手段对其进行防治, 但是目前缺乏有效的, 能够准确对 EC 进行预

测的生物标志物。研究长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用, 能够作为肿瘤发展和预后的生物标志物<sup>[7-8]</sup>, 如 lnc-TP73-AS1 能够通过作用于 miR-200a 依赖的 HMGB1/RACE 促进肝癌细胞增殖。FEZ 家族锌指 1 反义 RNA 1 (FEZ family zinc finger 1 antisense RNA 1, FEZF1-AS1) 首先于 2014 年被报道在结直肠癌中促进肿瘤转移, 目前研究发现

**作者简介:** 李功娟(1986-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 滋养细胞肿瘤、妇科恶性肿瘤, E-mail: ankangligongj@163.com。

**通讯作者:** 张治洋(1976-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌, E-mail: 864318979@qq.com。

FEZF1-AS1在非小细胞肺癌、胃癌、结直肠癌、骨肉瘤、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤中均发挥促癌基因的作用,但是尚未见到其在子宫内膜癌中的报道。本研究通过大样本临床标本中检测FEZF1-AS1及其靶基因FEZF1在EC组织中的表达量,并分析其与患者临床特征之间的关联,并以此揭示FEZF1-AS1在EC发生和发展过程中所起的作用。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2010年1月~2018年1月安康市人民医院收治的172例EC患者为研究对象,年龄35~72岁,平均年龄为 $47.16 \pm 12.73$ 岁;病程1~6个月,平均病程为 $2.45 \pm 0.63$ 月。纳入标准:①患者均经病理检查确诊为EC;②病历资料齐全;③本研究经我院伦理委员会审核通过;④患者自愿参加且均签署知情书。排除标准:①严重心肝肾功能不全者;②并发其他恶性肿瘤者;③并发精神障碍者;④妊娠或哺乳期女性。

1.2 试剂和仪器 ABI 7500 PCR仪(美国ABI公司),RNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司),PrimeScript RT reagent Kit和SYBR Green Quantitative RT-qPCR Kit购自日本TaKaRa生物公司。

1.3 方法 采集EC患者的癌组织及其癌旁正常组织,使用石蜡进行标本处理。提取EC患者癌组织及其癌旁正常组织中的总RNA,采用PrimeScript RT reagent Kit反转录成cDNA,以cDNA为模板特异性扩增,所有实验均重复三次。qRT-qPCR程序设定为:94℃预热3 min,94℃ 30 s,56℃ 35 s,72℃ 25 s,共40个循环。qRT-qPCR引物序列如下:FEZF1-AS1: F: TTAGGAGGCTTGTCTGTGT, R: GCGCAGGTACTTAAGAAAGA; GAPDH: F: GTCGATGGCTAGTCGTAGCATCGAT, R: TGCTAGCTGGCATGCCGATCGATC。

1.4 统计学分析 采用配对 $t$ 检验分析癌组织和对应癌旁正常组织中FEZF1-AS1表达水平的差异,采用 $\chi^2$ 检验和独立样本 $t$ 检验分析不同EC患者临床特征及疾病进展中FEZF1-AS1表达水平的差异, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 FEZF1-AS1在EC组织中高表达 见图1。课题组采用实时荧光定量PCR法检测了172对EC癌-正常组织,发现FEZF1-AS1在癌组织中的表达量( $0.0059 \pm 0.0217$ )显著高于对应癌旁正常组织( $0.0017 \pm 0.0056$ )达3.5倍,差异有统计学意义( $P=0.007$ )。

2.2 FEZF1-AS1表达水平与EC患者临床特征之间的关系 见表1。分析FEZF1-AS1表达水平[将肿瘤组织中FEZF1-AS1相对表达量中位数及以上的分

86例(50.0%)]与EC患者临床特征之间的关系可见,FEZF1-AS1高表达与EC患者家族肿瘤史( $\chi^2=6.891$ ,  $P=0.016$ )、病理分级( $\chi^2=7.142$ ,  $P=0.028$ )、肿瘤分期( $\chi^2=10.426$ ,  $P=0.002$ )、T分期( $\chi^2=8.248$ ,  $P=0.007$ )和M分期( $\chi^2=10.405$ ,  $P=0.002$ )相关,其余则无相关性。

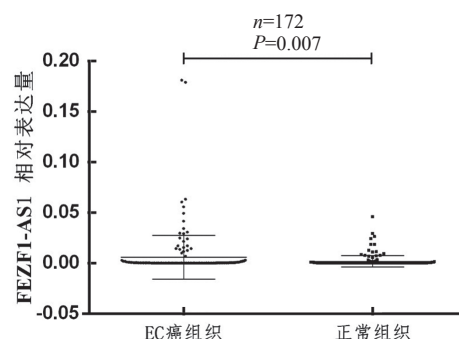


图1 FEZF1-AS1在EC中高表达

## 3 讨论

子宫内膜癌(EC)作为最常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,给女性健康带来了极大的危害<sup>[9]</sup>。文献报道,子宫内膜癌的高危因素包括较高的雌激素水平、月经初潮时间早、绝经时间、HPV感染等。随着医学科学的不断发展,诊断水平得到显著提升,这对于子宫内膜癌的早发现 and 早诊断起到了巨大作用,这也是子宫内膜癌的患病率显著增加的一个重要原因,但是,在患病率增加的情况下,对于子宫内膜癌的治疗却没能有一个质的飞跃,子宫内膜癌患者生存期仍然未得到显著提升,因此,寻找新的治疗靶点是子宫内膜癌治疗的重中之重。近年的研究发现,lncRNA在肿瘤的发生和发展中发挥重要调节作用<sup>[10-11]</sup>。在子宫内膜癌中,亦有少量lncRNA被报道与其发生和发展相关,如:结肠癌相关转录因子1(Colon cancer-related transcription factors 1, CCAT1)能够通过吸附miR-181a-5p促进子宫内膜癌细胞增殖<sup>[12]</sup>;前列腺特异性转录1(prostate-specific transcript 1, 亦称PCGEM1)能够联合作用STAT3促进子宫内膜癌发生和发展;X染色体相关非编码RNA1(X chromosome-linked lncRNA 1, XLEC1)在子宫内膜癌中通过与碱性牛奶蛋白1(milk basic protein 1, MBP-1)协同调控c-myc依赖性细胞生长。目前尚未见到FEZF1-AS1在子宫内膜癌中所起作用的报道。

本研究通过检测大样本临床组织标本FEZF1-AS1及其靶基因FEZF1的表达情况,发现FEZF1-AS1及FEZF1在子宫内膜癌组织中均高表达,且二者表达呈正相关。通过分析其表达水平与患者临床特征之间的关系发现,FEZF1-AS1高表达与患者家族肿瘤史、病理分级、肿瘤分期、是T分期和M

分期相关。陈娜<sup>[13]</sup>研究发现 FEZF1-AS1 在结直肠癌中高表达，且其高表达与肿瘤大小、年龄、性别无关，但与淋巴结转移、远端转移、dukes 分期、肿瘤分化程度显著相关，且其高表达与结直肠癌患者生存期缩短相关，该研究结论与本研究在子宫内膜癌中的结论相似。本研究中靶基因 FEZF1 的表达与前文陈娜<sup>[13]</sup>在结直肠癌中的研究相似，FEZF1 高表达与子宫内膜癌患者家族肿瘤史、病理分级、

肿瘤分期、T 分期、N 分期和 M 分期相关。且陈娜的研究亦显示 FEZF1-AS1 与 FEZF1 存在靶向调控的关系。FEZF1-AS1 定位于 7q31.32，该区域常见肿瘤发生的报道。另有研究显示 FEZF1-AS1 能够通过吸附 miR-4443 促进骨肉瘤恶化，在乳腺癌中通过调节 miR-30a 的表达促进肿瘤生成。FEZF1-AS1 在卵巢癌中高表达并促进卵巢癌恶化。

表 1 FEZF1-AS1 表达水平与 EC 临床特征之间的关系 [n(%)]					
临床特征		低表达 (n=86)	高表达 (n=86)	$\chi^2$	P
年龄 (岁)	<60	63(73.3)	53(61.6)	2.648	0.143
	≥ 60	23(26.7)	33(38.4)		
家族肿瘤史	无	83(96.5)	73(84.9)	6.891	0.016
	有	3(3.5)	13(15.1)		
是否绝经	否	30(34.9)	33(38.4)	0.225	0.752
	是	56(65.1)	53(61.6)		
病理分级	低分化	49(57.0)	33(38.4)	7.142	0.028
	中分化	19(22.1)	21(24.4)		
	高分化	18(20.9)	32(37.2)		
病理分型	子宫内膜样腺癌	49(57.0)	56(65.1)	2.337	0.689 <sup>*</sup>
	鳞状细胞癌	14(16.3)	15(17.4)		
	浆液性腺癌	9(10.5)	5(5.8)		
	透明细胞癌	11(12.8)	8(9.3)		
	黏液性腺癌	3(3.5)	2(2.3)		
肿瘤分期	I + II	48(55.8)	27(31.4)	10.426	0.002
	III + IV	38(44.2)	59(68.6)		
T	1+2	33(38.4)	16(18.6)	8.248	0.007
	3+4	53(61.6)	70(81.4)		
N	0	26(30.2)	21(24.4)	0.732	0.494
	1+2+3	60(69.8)	65(75.6)		
M	0	39(45.3)	19(22.1)	10.405	0.002
	1	47(54.7)	67(77.9)		
HPV 感染	否	31(36.0)	27(31.4)	0.416	0.629
	是	55(64.0)	59(68.8)		

注：\*Fisher's exact P 值。

综上所述，FEZF1-AS1 在子宫内膜癌的发生和发展过程中发挥促癌作用，且 FEZF1-AS1 的表达与 FEZF1 的表达呈正相关。但本研究仅从人群关联的角度发现二者表达呈正相关，虽已有文献报道二者在结直肠癌中表达呈正相关，但本研究尚未进一步从细胞和分子层面对其调控机制进行研究，是本研究的不足之处。

参考文献：

[1] ALLEMANI C, MATSUDA T, CARLO V D, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for

37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet (London, England), 2018, 391(1125): 1023-1075.

[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-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[3] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.

[4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics,2019[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians,

- 2019, 69(1): 7-34.
- [5] 李晓丽, 胡隄娟. 子宫内膜癌组织中长链非编码 RNA ZEB1-AS1 的表达与临床特征及对化疗药物耐药性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):35-39. LI Xiaoli, HU Longjuan. Research on expression and clinical characteristics of long-chain non-coding RNA ZEB1-AS1 in endometrial carcinoma and resistance to chemotherapy drugs[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4):35-39.
- [6] 李玲, 罗雅文, 何霞, 等. 子宫内膜癌患者 BMI 与血清 HE4, CA125 联合检测的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 91-94. LI Ling, LUO Yawen, HE Xia, et al. Diagnostic value of combined detection of body mass index and serum HE4, CA125 in patients with endometrial carcinoma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5):91-94.
- [7] 李杰萍, 邹建平, 江絮萍, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸衍生物 18-HEPE 对子宫内膜癌细胞株侵袭的抑制作用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 16-19. LI Jieping, ZOU Jianping, JIANG Xuping, et al. Suppression of omega-3 PUFAs derivative 18-HEPE on the invasion of endometrial cancer cell lines [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):16-19.
- [8] 张红雨, 陆奉科, 李山, 等. 子宫内膜癌患者血清 CA125 水平与外周血 RDW 检测在临床病理分期中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 94-96, 100. ZHANG Hongyu, LU Fengke, LI Shan, et al. Value of serum CA125 level and peripheral blood RDW detection in clinical pathological staging of patients with endometrial cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):94-96, 100.
- [9] ZHANG H H, LI A H. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 is up-regulated and associated with poor prognosis in patients with cervical cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(11): 3357-3362.
- [10] FANG Changyi, QIU Shenglong, SUN Feng, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 mediated repression of miR-34a/SIRT1/p53 feedback loop promotes the metastatic progression of colon cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. Cancer Letters, 2017, 410: 50-62.
- [11] NONG Qingwen, LI Shuntang, WU Yajun, et al. LncRNA COL1A2-AS1 inhibits the scar fibroblasts proliferation via regulating miR-21/Smad7 pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 495(1): 319-324.
- [12] LI Shaling, HUANG Yan, HUANG Yun, et al. The long non-coding RNA TP73-AS1 modulates HCC cell proliferation through miR-200a-dependent HMGB1/RAGE regulation[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2017, 36(1): 51.
- [13] 陈娜, 长链非编码 RNA FEZF1-AS1 在结直肠癌转移中的功能及相关机制初步研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014:1-97. CHEN Na. The role and mechanism of long non-coding RNA FEZF1-AS1 in the metastasis of colorectal carcinoma[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2014: 1-97.

收稿日期: 2020-09-11

修回日期: 2020-09-24

## (上接第5页)

- [34] BERGERON C, IKENBERG H, SIDERI M, et al. Prospective evaluation of P16/Ki67 dual-stained cytology form managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results [J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(6):373-381.
- [35] DAVEY D D, NARYSHKIN S, NIELSEN M L, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: inter laboratory comparison and quality assurance monitors[J]. Diagnostic Cytopathology, 1994, 11(4):390-396.
- [36] ZHU Yuanhang, REN Chenchen, YANG Li, et al. Performance of p16/Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 271.
- [37] WENTZENSEN N, CLARKE M A, BREMER R, et al. Clinical evaluation of human papilloma virus screening with P16/Ki67 dual stain triage in a large organized cervical cancer screening program[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(7):0306.
- [38] 许淑霞, 林建松, 詹燕美. p16/Ki-67 免疫细胞化学双染法对宫颈病变的筛查价值 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(3):207-208. XU Shuxia, LIN Jiansong, ZHAN Yanmei. Value of p16/Ki-67 dual-staining immunocytochemistry in cervical cancer screening[J]. Chinese Journal of Pathology, 2018, 47(3): 207-208.
- [39] ZHANG Shaokai, JIA Manman, ZHAO Dongmei, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in the detection of cervical precancer and cancer in China [J]. Cancer Epidemiology, 2019, 59: 123-128.
- [40] 马春华, 马金, 王琳, 等. P16/Ki67 细胞学双染在宫颈癌筛查分流中的意义 [J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(4): 374-377. MA Chunhua, MA Jin, WANG Lin, et al. Significance of P16/Ki67 cytological double staining in ing shunt of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2020, 31(4):374-377.

收稿日期: 2020-08-26

修回日期: 2020-09-22