

# 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2 和 miR-140-5p 水平表达与放疗疗效及预后的关系研究

顾刘雷<sup>a</sup>, 顾培<sup>b</sup>, 金广浩<sup>a</sup>, 田野<sup>a</sup>, 陶勇<sup>a</sup> (南通市肿瘤医院 a.ICU; b.放疗科, 江苏南通 226006)

**摘要:** **目的** 探讨鼻咽癌组织中长链非编码 RNA 羧基末端结合蛋白 1 反义 RNA2 (long non-coding RNA C-terminal binding protein 1 antisense RNA2, LncRNA CTBP1-AS2)、微小核糖核酸 (microRNA, miR)-140-5p 水平表达与放疗疗效及预后的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月~2020 年 3 月于南通市肿瘤医院确诊的 222 例鼻咽癌患者为鼻咽癌组, 记录患者临床资料, 评估放疗疗效及预后, 并分为生存组 ( $n=194$ ) 和死亡组 ( $n=28$ ); 另选取同期 219 例鼻咽炎患者为对照组。采用 Pearson 相关分析检验鼻咽癌患者中 LncRNA CTBP1-AS2 与 miR-140-5p 表达水平的相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与患者预后的关系; 采用 COX 比例风险回归模型对鼻咽癌患者预后进行多因素分析。**结果** 鼻咽癌组患者组织中 LncRNA CTBP1-AS2 表达水平 ( $2.25 \pm 0.46$ ) 高于对照组 ( $1.02 \pm 0.22$ ), miR-140-5p 表达水平 ( $0.67 \pm 0.19$ ) 低于对照组 ( $1.01 \pm 0.23$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=35.742, 16.934$ , 均  $P < 0.001$ )。鼻咽癌患者中 LncRNA CTBP1-AS2 与 miR-140-5p 表达水平呈负相关 ( $r=-0.624$ ,  $P < 0.001$ )。LncRNA CTBP1-AS2 高表达的鼻咽癌患者放疗后总有效率 (74.11%) 和三年生存率 (77.68%) 低于低表达患者 (93.64%, 97.27%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=15.578, 19.331$ , 均  $P < 0.001$ ); miR-140-5p 高表达患者放疗后总有效率 (93.58%) 和三年生存率 (96.33%) 显著高于低表达患者 (74.34%, 78.76%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=15.119, 15.538$ , 均  $P < 0.001$ )。死亡组磁共振酰胺质子转移 (amide proton transfer, APT) 值 ( $2.10 \pm 0.26$ )、放疗无效 (85.71%)、LncRNA CTBP1-AS2 高表达 (89.29%) 及 miR-140-5p 低表达 (85.71%) 患者比例高于生存组 ( $1.82 \pm 0.31, 6.19\%, 44.85\%, 45.88\%$ ), 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=4.551, 108.127, 19.331, 15.538$ , 均  $P < 0.001$ )。LncRNA CTBP1-AS2 表达水平为鼻咽癌患者三年内死亡的危险因素 ( $HR=2.762, 95\%CI: 1.510 \sim 5.051, P=0.001$ ), miR-140-5p 表达水平为鼻咽癌患者三年内死亡的保护因素 ( $HR=0.817, 95\%CI: 0.718 \sim 0.930, P=0.002$ )。**结论** 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2 高表达, miR-140-5p 低表达, 二者与放疗疗效及预后关系密切。

**关键词:** 鼻咽癌; 长链非编码 RNA 羧基末端结合蛋白 1 反义 RNA2; 微小核糖核酸 -140-5p; 放疗疗效  
**中图分类号:** R739.63; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-023-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.005

## Relationship between the Expression of LncRNA CTBP1-AS2 and miR-140-5p Levels in Nasopharyngeal Carcinoma Tissues and Radiotherapeutic Effect and Prognosis

GU Liulei<sup>a</sup>, GU Pei<sup>b</sup>, JIN Guanghao<sup>a</sup>, TIAN Ye<sup>a</sup>, TAO Yong<sup>a</sup>

(a. ICU; b. Department of Radiotherapy, Nantong Cancer Hospital, Jiangsu Nantong 226006, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the expression of long non-coding RNA C-terminal binding protein 1 antisense RNA2 (LncRNA CTBP1-AS2) and microRNA-140-5p (miR-140-5p) levels in nasopharyngeal carcinoma tissues and the radiotherapeutic effect and prognosis. **Methods** A total of 222 nasopharyngeal carcinoma patients diagnosed in Nantong Cancer Hospital from March 2018 to March 2020 were collected as the nasopharyngeal carcinoma group. The clinical data of these patients were recorded, the radiotherapeutic effect and prognosis were evaluated, and they were grouped into the survival group ( $n=194$ ) and the death group ( $n=28$ ). Meanwhile, another 219 patients with nasopharyngeal inflammation were collected as the control group. Correlation between LncRNA CTBP1-AS2 and miR-140-5p expression levels in nasopharyngeal carcinoma patients was calculated using Pearson correlation analysis. Kaplan-Meier survival curve was applied to analyze the relationship between the expression levels of LncRNA CTBP1-AS2 and miR-140-5p in nasopharyngeal

**基金项目:** 2022 年度南通市卫生健康委科研课题 (指导性) 立项项目 (QNZ2022026); 酰胺质子转移成像 (APT) 技术在鼻咽癌放疗靶区勾画中的应用及近期疗效评价研究。

**作者简介:** 顾刘雷 (1992-), 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 急危重症患病人的救治, E-mail: gll0111@sina.cn。

**通讯作者:** 陶勇 (1976-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 急危重症患病人的救治, E-mail: 1036922438@qq.com。

carcinoma tissue and prognosis. Multivariate analysis was conducted on the prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients using Cox proportional risk regression model. **Results** The expression level of LncRNA CTBP1-AS2 in the tissues of patients in nasopharyngeal carcinoma group ( $2.25 \pm 0.46$ ) was higher than that in the control group ( $1.02 \pm 0.22$ ), while the expression level of miR-140-5p ( $0.67 \pm 0.19$ ) was lower than that in the control group ( $1.01 \pm 0.23$ ), and the differences were statistically significant ( $t=35.742, 16.934$ , all  $P<0.001$ ). There was a negative correlation between LncRNA CTBP1-AS2 and miR-140-5p expression levels in nasopharyngeal carcinoma patients ( $r=-0.624, P<0.001$ ). The total effective rate (74.11%) and 3-year survival rate (77.68%) of nasopharyngeal carcinoma patients with high expression of LncRNA CTBP1-AS2 after radiotherapy were lower than those with low expression (93.64%, 97.27%), and the differences were statistically significant ( $\chi^2=15.578, 19.331$ , all  $P<0.001$ ). The total effective rate (93.58%) and 3-year survival rate (96.33%) of patients with high expression of miR-140-5p after radiotherapy were higher than those of patients with low expression (74.34%, 78.76%), and the differences were statistically significant ( $\chi^2=15.119, 15.538$ , all  $P<0.001$ ). The magnetic resonance amide proton transfer (APT) value ( $2.10 \pm 0.26$ ), the proportion of patients with radiotherapy failure (85.71%), high expression of LncRNA CTBP1-AS2 (89.29%), and low expression of miR-140-5p (85.71%) in the death group were higher than those in the survival group ( $1.82 \pm 0.31, 6.19\%, 44.85\%, 45.88\%$ ), and the differences were statistically significant ( $t/\chi^2=4.551, 108.127, 19.331, 15.538$ , all  $P<0.001$ ). The level of LncRNA CTBP1-AS2 was a risk factor for mortality within 3 years in nasopharyngeal carcinoma patients (HR=2.762, 95%CI: 1.510 ~ 5.051,  $P=0.001$ ), while the level of miR-140-5p was a protective factor for mortality within 3 years in nasopharyngeal carcinoma patients (HR=0.817, 95%CI: 0.718 ~ 0.930,  $P=0.002$ ). **Conclusion** LncRNA CTBP1-AS2 was highly expressed, while miR-140-5p was lowly expressed in nasopharyngeal carcinoma tissue, indicating the two may be closely related to the radiotherapeutic effect and prognosis.

**Keywords:** nasopharyngeal cancer; long non-coding RNA C-terminal binding protein 1 antisense RNA2; microRNA-140-5p; radiotherapeutic effect

鼻咽癌是一种与 EB 病毒感染密切相关的癌症,其发病机制暂不明确<sup>[1]</sup>。与其它癌症相比,鼻咽癌并不十分常见,且流行病学调查结果显示男性鼻咽癌发病率高于女性<sup>[2]</sup>。尽管鼻咽癌的放疗、化疗等治疗手段取得了很大进展,但仍有超过 20% 的患者复发和转移<sup>[3]</sup>。因此,寻找潜在生物特异指标评估鼻咽癌患者放疗后疾病进展,对于改善其预后具有重要的临床意义。既往研究显示,长链非编码 RNA 羧基末端结合蛋白 1 反义 RNA2 (long non-coding RNA C-terminal binding protein 1 antisense RNA2, LncRNA CTBP1-AS2) 是一种内源性非编码 RNA 分子,可作为多种 miRNA 的竞争性内源 RNA 分子。微小核糖核酸 (microRNA, miR)-140-5p 是 miRNA 家族中的一员,可在多种肿瘤转移和侵袭过程中发挥抑癌基因作用。LncRNA CTBP1-AS2 可通过 miR-140-5p/ 骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 轴调控鼻咽癌细胞增殖和凋亡的机制<sup>[4]</sup>。然而 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 在鼻咽癌临床中的作用仍不明确,基于此,本研究主要分析鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达情况及二者与放疗疗效及预后的关系。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 3 月 ~ 2020 年 3 月于南通市肿瘤医院确诊的 222 例鼻咽癌患者为鼻咽癌组,患者年龄 35 ~ 72 ( $55.42 \pm 9.80$ ) 岁,其中男性 126 例,女性 96 例。另选取同期年龄、性别匹

配的 219 例鼻咽炎患者为对照组 (鼻黏膜组织标本病理活检证实无癌变),年龄 35 ~ 70 ( $55.76 \pm 8.75$ ) 岁,其中男性 119 例,女性 100 例。本研究获取南通市肿瘤医院伦理委员会审批。纳入标准:①鼻咽癌诊断及分期符合美国癌症联合委员会 (AJCC) 标准<sup>[5]</sup>;②此前未接受过其它抗肿瘤治疗者;③临床资料完整,无放疗禁忌症。排除标准:①孕期或哺乳期妇女;②并发神经内科和心血管内科疾病、感染性疾病、免疫缺陷性疾病者;③并发其它原发性恶性肿瘤者。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂 (上海齐源生物科技有限公司),逆转录试剂盒 (上海羽喙生物科技有限公司,货号: YDTEZ436), TP800 型实时荧光定量 PCR 仪 (日本 Takara 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:收集鼻咽癌患者年龄 ( $\leq 60$  岁,  $> 60$  岁) (以老年和非老年患者为界分组)、性别 (男,女)、肿瘤体积 (鼻咽局部病灶) ( $< 30\text{cm}^3$ ,  $\geq 30\text{cm}^3$ )、T 分期 ( $T_1 + T_2, T_3 + T_4$ )、N 分期 ( $N_0 + N_1, N_2 + N_3$ )、M 分期 ( $M_0, M_1$ )、临床分期 ( $I + II, III + IV$ )、磁共振酰胺质子转移 (amide proton transfer, APT) 值,相关临床资料均通过术前影像检查和术后病理组织检查确认。

1.3.2 组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平检测:采用 Trizol 试剂提取鼻咽癌组织及正常鼻黏膜组织 RNA,经浓度和纯度验证后采用逆转

录试剂盒进行逆转录操作获得 cDNA。采用实时荧光定量 PCR 法检测组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平。反应条件: 95℃ 预变性 5 min; 95℃ 变性 15 s, 60℃ 延伸 1 min, 共 40 个循环。LncRNA CTBP1-AS2 上游引物: 5'-CACTGATGCG CACTGACGAC-3', 下游引物: 5'-CTTATGAGCGAT CACGACGTCG-3'; GAPDH 上游引物: 5'-CAGAG CGACTCAGACTCAGG-3', 下游引物: 5'-GTAG AGCCATGATACCGACT-3'; miR-140-5p 上游引物: 5'-CGCAGCGAGCTCAGACGA-3', 下游引物: 5'-CTGCCAGTAGTCGTAAGCCT-3'; U6 上游引物: 5'-GCTAGCGACGTGGCGCGCA-3', 下游引物: 5'-CACGTCTGACAGTGACTACC-3'。实验重复 3 次取平均值, 反应结束后获取  $C_t$  值, 以  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算相对表达量。

1.3.3 放疗方法及近期放疗疗效评估: 所有患者均行常规单纯根治性放射治疗, 照射时注意保护患者眼、脑、脊髓、垂体等重要器官, 采用 6MV-X 线照射鼻咽原发病灶及相邻组织, 之后采用 6MeV 线照射。原发病灶剂量 70 ~ 74 Gy, 同时依据颅内神经是否受侵犯、颈部转移等情况调整照射剂量, 1.8 ~ 2.0 Gy/次, 5 次/周。依照实体肿瘤疗效评估标准<sup>[6]</sup>复查患者放疗结束后鼻咽部肿瘤消退情况, 记录为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD)、疾病进展 (PD), 总有效为 CR+PR。

1.3.4 预后随访: 所有患者均从放疗开始为随访起点, 患者死亡或随访时间截止为终点, 治疗后每 3 个月进行门诊或电话随访 1 次, 随访截止时间为 2023 年 3 月, 期间所有患者均未失访。根据随访截止时患者生存情况将其分为生存组 ( $n=194$ ) 和死亡组 ( $n=28$ )。

1.4 统计学分析 采用 IBM 公司统计学软件 SPSS 25.0 分析和处理所有数据。计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间进行独立样本  $t$  检验; 计数资料采用  $[n(\%)]$  表示, 组间进行  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关分析检验鼻咽癌患者中 LncRNA CTBP1-AS2 与 miR-140-5p 表达水平的相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与患者预后的关系; 采用 COX 比例风险回归模型对鼻咽癌患者预后进行多因素分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 鼻咽癌组与对照组患者组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平比较 鼻咽癌组患者组织中 LncRNA CTBP1-AS2 表达水平高于对照组 ( $2.25 \pm 0.46$  vs  $1.02 \pm 0.22$ ), miR-140-5p 表

达水平低于对照组 ( $0.67 \pm 0.19$  vs  $1.01 \pm 0.23$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=35.742, 16.934$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.2 鼻咽癌患者中 LncRNA CTBP1-AS2 与 miR-1405p 表达水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 鼻咽癌患者中 LncRNA CTBP1-AS2 与 miR-140-5p 表达水平呈负相关 ( $r=-0.624, P < 0.001$ )。

2.3 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与放疗疗效的关系 见表 1。鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与放疗疗效有关, 其中 LncRNA CTBP1-AS2 高表达患者放疗后总有效率 (CR + PR) (74.11%, 83/112) 显著低于低表达患者 (93.64%, 103/110), miR-140-5p 高表达患者放疗后总有效率 (93.58%, 102/109) 显著高于低表达患者 (74.34%, 84/113), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=15.578, 15.119$ , 均  $P < 0.001$ )。

表 1 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与放疗疗效的关系  $[n(\%)]$

项目	$n$	CR + PR ( $n=186$ )	SD + PD ( $n=36$ )
LncRNA CTBP1-AS2/GAPDH	低表达	110 103 (93.64)	7 (6.36)
	高表达	112 83 (74.11)	29 (25.89)
miR-140-5p/U6	低表达	113 84 (74.34)	29 (25.66)
	高表达	109 102 (93.58)	7 (6.42)

2.4 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与患者预后的关系 见图 1 和图 2。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2, miR-140-5p 表达水平与患者三年生存率的关系, 结果显示, 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2 高表达患者三年生存率 (87/112, 77.68%) 低于 LncRNA CTBP1-AS2 低表达患者 (107/110, 97.27%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=19.331, P < 0.001$ ); 鼻咽癌组织中 miR-140-5p 高表达患者三年生存率 (105/109, 96.33%) 高于 miR-140-5p 低表达患者 (89/113, 78.76%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=15.538, P < 0.001$ )。

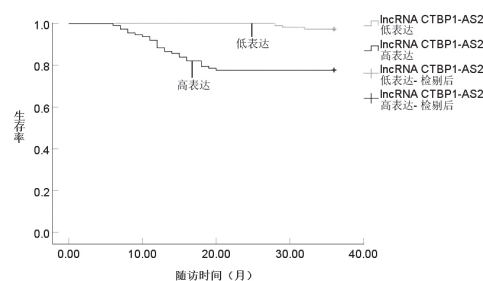


图 1 鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2 表达水平与患者三年生存率的关系

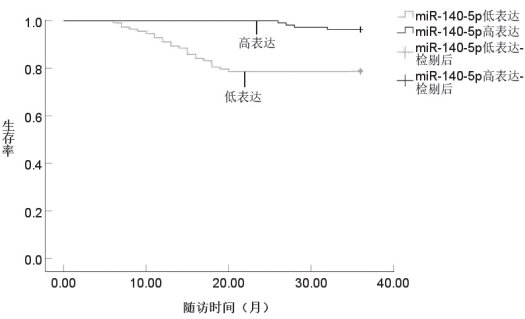


图2 鼻咽癌组织中 miR-140-5p 表达水平与患者三年生存率的关系

2.5 鼻咽癌患者预后的单因素分析 见表2。生存组与死亡组年龄、性别、肿瘤体积、T分期、N分期、M分期、临床分期比较，差异无统计学意义（均  $P$

表2 影响鼻咽癌患者预后的单因素分析 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

因素		生存组 ( $n=194$ )	死亡组 ( $n=28$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄 (岁)	$\leq 60$	108 (55.67)	14 (50.00)	0.318	0.573
	$> 60$	86 (44.33)	14 (50.00)		
性别	男	110 (56.70)	16 (57.14)	0.002	0.965
	女	84 (43.30)	12 (42.86)		
肿瘤体积 ( $\text{cm}^3$ )	$< 30$	83 (42.78)	11 (39.29)	0.123	0.726
	$\geq 30$	111 (57.22)	17 (60.71)		
T分期	$T_1 + T_2$	71 (36.60)	5 (17.86)	3.817	0.051
	$T_3 + T_4$	123 (63.40)	23 (82.14)		
N分期	$N_0 + N_1$	85 (43.81)	7 (25.00)	3.569	0.059
	$N_2 + N_3$	109 (56.19)	21 (75.00)		
M分期	$M_0$	108 (55.67)	15 (53.57)	0.044	0.835
	$M_1$	86 (44.33)	13 (46.43)		
临床分期	I + II	63 (32.47)	4 (14.29)	3.841	0.050
	III + IV	131 (67.53)	24 (85.71)		
放疗有效	是	182 (93.81)	4 (14.29)	108.127	$< 0.001$
	否	12 (6.19)	24 (85.71)		
APT值		$1.82 \pm 0.31$	$2.10 \pm 0.26$	4.551	$< 0.001$
LncRNA CTBP1-AS2	低表达	107 (55.15)	3 (10.71)	19.331	$< 0.001$
	高表达	87 (44.85)	25 (89.29)		
miR-140-5p	低表达	89 (45.88)	24 (85.71)	15.538	$< 0.001$
	高表达	105 (54.12)	4 (14.29)		

表3 影响鼻咽癌患者预后的多因素 COX 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR	95%CI	$P$
LncRNA CTBP1-AS2	1.016	0.308	10.880	2.762	1.510 ~ 5.051	0.001
miR-140-5p	-0.202	0.066	9.378	0.817	0.718 ~ 0.930	0.002
放疗有效	0.041	0.129	0.102	1.042	0.809 ~ 1.342	0.750
APT值	0.096	0.115	0.700	1.101	0.879 ~ 1.379	0.403

$> 0.05$  )。生存组与死亡组 APT 值、放疗有效性、LncRNA CTBP1-AS2 表达及 miR-140-5p 表达患者比较，差异具有统计学意义（均  $P < 0.001$  ）。  
2.6 鼻咽癌患者预后影响因素的多因素 COX 回归分析 见表3。以鼻咽癌患者三年内是否死亡（是=1，否=0）为因变量，将上述单因素分析结果中差异有统计学意义的 LncRNA CTBP1-AS2（高表达=1，低表达=0），miR-140-5p（低表达=1，高表达=0），放疗有效（是=0，否=1）及 APT 值（连续变量）作为自变量纳入多因素 COX 回归分析，结果显示，LncRNA CTBP1-AS2 表达水平为鼻咽癌患者三年内死亡的危险因素，miR-140-5p 表达水平为鼻咽癌患者三年内死亡的保护因素（均  $P < 0.05$  ）。

### 3 讨论

鼻咽癌是与鼻咽黏膜相关的上皮癌,属于头颈部恶性肿瘤,是多因素、多阶段渐进的发生过程,饮食、环境、EB病毒感染、基因易感性均被认为是其发病的重要因素<sup>[7]</sup>。多数鼻咽癌患者早期的临床症状较不典型,使得临床早期确诊率低、预后差<sup>[8]</sup>。放疗治疗非常适合肿瘤的靶区,主要由于其可向鼻咽癌提供高剂量的辐射,同时保护邻近组织,并减少包括神经毒性和吞咽困难在内的副作用<sup>[9]</sup>。

然而,目前鼻咽癌放疗的主要临床问题为放疗剂量缺乏针对性和个体化,临床中分期相同、病理类型相同的鼻咽癌患者给予相同放射剂量和治疗方法,但不同患者治疗疗效大相径庭<sup>[10]</sup>。因此,寻找相关生物标志物用于筛选放射敏感的鼻咽癌患者,对于精准放疗可能具有重要临床意义。LncRNA 广泛参与在转录、转录后和表观遗传学三个层面调节细胞中的许多生理和病理过程,并与癌症的发生、发展和预后密切相关<sup>[11]</sup>。既往报道显示,LncRNA 还通过处理上皮-间质转化、DNA 损伤反应、细胞干性、细胞周期停滞和凋亡,参与调节许多类型癌症的放射敏感性<sup>[12]</sup>。GUO 等<sup>[12]</sup>研究发现,LncRNA linc00312 通过靶向 DNA PKcs 和修复 DNA 损伤来抑制鼻咽癌放疗耐药性。WANG 等<sup>[13]</sup>研究表明,下调的 LncRNA LHFPL3-AS1 可通过调节 miR-143-5p/同源盒 A6 轴抑制鼻咽癌的放射治疗耐药性。

LncRNA CTBP1-AS2 在许多肿瘤组织中高表达,且能通过促进细胞增殖、肿瘤血管形成以及抑制细胞凋亡等机制促进肿瘤侵袭转移,参与调控肿瘤的发生发展<sup>[14]</sup>。LIU 等<sup>[15]</sup>研究显示,LncRNA CTBP1-AS2 敲低可抑制肝细胞癌细胞增殖、迁移、侵袭和化疗耐药性。本研究中 LncRNA CTBP1-AS2 高表达与鼻咽癌放疗总有效率降低有关的结果提示:LncRNA CTBP1-AS2 高表达可能参与调控鼻咽部上皮细胞的癌变进展,分析推测 LncRNA CTBP1-AS2 可能通过促进鼻咽癌肿瘤细胞增殖,抑制鼻咽癌肿瘤细胞凋亡等相关机制,降低鼻咽癌放疗敏感性,使得总有效率降低。

miRNA 是一种内源性非编码 RNA,长度约为 19~25 nt,既往研究发现,miRNA 调节细胞周期、凋亡和迁移中关键基因的表达,并影响包括鼻咽癌在内的各种肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[16]</sup>。此外,在鼻咽癌细胞中异位表达的 miRNA 会影响其靶基因或蛋白质的表达,从而影响相关的信号通路,参与鼻咽癌的放射治疗<sup>[17]</sup>。本研究鼻咽癌组织中 miR-140-5p 与 LncRNA CTBP1-AS2 表达呈负相关提示 LncRNA CTBP1-AS2 可能靶向调控 miR-140-

5p 参与鼻咽癌进展。且本研究中 miR-140-5p 在鼻咽癌中发挥抑癌基因作用,其参与调控的靶基因和蛋白质表达异常会影响鼻咽癌的放射治疗,进而影响预后。此外,本研究结果中,LncRNA CTBP1-AS2 高表达,miR-140-5p 低表达患者放疗后三年总生存率较低,二者均影响鼻咽癌患者生存结局。表明二者可能通过降低患者放疗敏感度,降低放疗总有效率,不利于其预后改善。

既往研究显示,APT 成像可通过无创性检测细胞、组织中多肽和游离蛋白质,反映肿瘤细胞增殖程度及密度<sup>[18]</sup>。叶裕丰等<sup>[19]</sup>研究结果表明,APT 可较好地预测鼻咽癌放化疗疗效。分析认为本研究结果中 APT 值越大,表明肿瘤越大,肿瘤细胞增殖越旺盛,相应患者死亡风险越大。然而最终多因素结果分析 APT 值并非是鼻咽癌患者死亡的危险因素,其结果可能与纳入病例数较小有关,有待今后进一步分析验证。

综上,鼻咽癌组织中 LncRNA CTBP1-AS2 高表达,miR-140-5p 低表达,临床可根据组织中二者检测水平筛选出放射不敏感的鼻咽癌患者,对于此类高危患者应给予高放射剂量和个性化治疗以增加放疗总有效率。此外,LncRNA CTBP1-AS2,miR-140-5p 二者表达也可提示患者治疗的预后,对于改善鼻咽癌患者预后具有重要临床意义。但本研究未分析 LncRNA CTBP1-AS2,miR-140-5p 参与鼻咽癌进展的具体分子生物学机制,且未能检测患者血清中二者表达水平,进而为鼻咽癌诊断提供参考;此外,本研究作为回顾性分析,两组研究例数差异较大,易造成统计学结果偏倚,今后将通过前瞻性研究纳入更多样本量验证研究结果。

### 参考文献:

- [1] 潘国刚,杨碧秀.鼻咽癌不同临床分期中白细胞介素水平表达的最新研究进展[J].现代检验医学杂志,2021,36(5):184-188.  
PAN Guogang, YANG Bixiu. Latest research progress on the expression mechanism of interleukin in nasopharyngeal carcinoma different clinical staging[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 184-188.
- [2] LUAN Weihong, YUAN Haozhan, HOU Wei, et al. Improvement and prognosis analysis of nimotuzumab combined with TP regimen induction chemotherapy and sequential concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. American Journal of Translational Research, 2022, 14(8): 5630-5640.
- [3] TANG Linglong, GUO Rui, ZHANG Ning, et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial[J]. Journal of the American Medical Association, 2022, 328(8): 728-736.

(下转第 156 页)

- [16] 焦雪, 黄树宣. 基于 NLRP3 炎症小体复合物为靶点的帕金森病治疗研究新进展 [J]. 中国临床新医学, 2022, 15(12): 1123-1129.  
JIAO Xue, HUANG Shuxuan. New advances in therapy of Parkinson's disease based on NLRP3 inflammasome[J]. Chinese Clinical of New Clinical Medicine, 2022, 15(12): 1123-1129.
- [17] 刘艳, 史伟东. 老年慢性心力衰竭患者血清 miR-223, NLRP3 水平与心肌重构及心功能的相关性 [J]. 海南医学, 2022, 33(19): 2471-2475.  
LIU Yan, SHI Weidong. Correlation of serum microRNA-223 and NOD-like receptor protein 3 levels with myocardial remodeling and cardiac function in elderly patients with chronic heart failure[J]. Hainan Medical Journal, 2022, 33(19): 2471-2475.
- [18] 田丽. 钙调控蛋白参与的 NLRP3 炎症小体激活在高血压所致射血分数保留的心力衰竭中的作用机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022.  
TIAN Li. Study on the mechanism of calcium regulatory protein involving in NLRP3 inflammasome activation in heart failure with preserved ejection fraction induced by hypertension[D]. LAN Zhou: Lanzhou University, 2022.
- [19] GUO Lizhe, QIN Gang, CAO Yanan, et al. Regulation of the immune microenvironment by an NLRP3 inhibitor contributes to attenuation of acute right ventricular failure in rats with pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of Inflammation Research, 2021, 14: 5699-5711.

收稿日期: 2023-03-13

修回日期: 2023-11-09

## (上接第27页)

- [4] HUANG Bo, LI Yiliang, DENG Zhuoxia, et al. Regulatory mechanism of LncRNA CTBP1-AS2 in nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and apoptosis via the miR-140-5p/BMP2 axis[J]. Protein and Peptide Letters, 2022, 29(7): 621-630.
- [5] YOU Rui, ZOU Xiong, WANG Shunlan, et al. New surgical staging system for patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma based on the AJCC/UICC rTNM classification system[J]. European Journal of Cancer, 2015, 51(13): 1771-1779.
- [6] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] ZHONG Guihua, WEI Wei, LIAO Wei, et al. Tumor microbiome in nasopharyngeal carcinoma and its association with prognosis[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 859721.
- [8] 薛玉峰, 张会平, 王芳, 等. 鼻咽癌患者血清 miR-144-3p 及 miR-151-3p 的表达水平及临床价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 65-68.  
XUE Yufeng, ZHANG Huiping, WANG Fang, et al. Expression and clinical value of serum miR-144-3p and miR-151-3p levels in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 65-68.
- [9] AI Q H, HUNG K F, SO T Y, et al. Prognostic value of cervical nodal necrosis on staging imaging of nasopharyngeal carcinoma in era of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Imaging, 2022, 22(1): 24.
- [10] NG W T, CHOW J C H, BEITLER J J, et al. Current radiotherapy considerations for nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancers, 2022, 14(23): 5773.
- [11] WANG Haihua, WANG Weiyuan, FAN Songqing. Emerging roles of LncRNA in nasopharyngeal carcinoma and therapeutic opportunities[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(7): 2714-2728.
- [12] GUO Zhen, WANG Youhong, XU Heng, et al. LncRNA linc00312 suppresses radiotherapy resistance by targeting DNA-PKcs and impairing DNA damage repair in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(1): 69.
- [13] WANG Weifeng, ZHANG Zhuo, LI Yundong, et al. Down-regulated long non-coding RNA LHFPL3 antisense RNA 1 inhibits the radiotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma via modulating microRNA-143-5p/homeobox A6 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5421-5433.
- [14] LI Yongfeng, ZONG Jin, ZHAO Cong. LncRNA CTBP1-AS2 promotes proliferation and migration of glioma by modulating miR-370-3p-Wnt7a-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2020, 98(6): 661-668.
- [15] LIU Lixia, LIU Bin, YU Jie, et al. SP1-induced upregulation of LncRNA CTBP1-AS2 accelerates the hepatocellular carcinoma tumorigenesis through targeting CEP55 via sponging miR-195-5p[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 533(4): 779-785.
- [16] LE T A H, LAO T D. Circulating microRNAs as the potential diagnostic and prognostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma[J]. Genes, 2022, 13(7): 1160.
- [17] TIAN Yutong, TANG Lu, YI Pin, et al. MiRNAs in radiotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(13): 3976-3985.
- [18] SONG Qingxu, CHEN Pengxiang, CHEN Xin, et al. Dynamic change of amide proton transfer imaging in irradiated nasopharyngeal carcinoma and related histopathological mechanism[J]. Molecular Imaging and Biology, 2021, 23(6): 846-853.
- [19] 叶裕丰, 许宗为, 曾伟华, 等. 酰胺质子转移成像技术在鼻咽癌放疗后疗效预测的价值 [J]. 磁共振成像, 2020, 11(8): 635-640.  
YE Yufeng, XU Zongwei, ZENG Weihua, et al. The value of amide proton transfer imaging in predicting the effect of nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2020, 11(8): 635-640.

收稿日期: 2023-08-15

修回日期: 2023-10-16