

直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1 及角鲨烯环氧化物表达与临床病理特征及预后相关性研究

付超英¹, 黄士月², 张云霞¹ (1. 成都中医药大学附属医院龙泉医院病理科, 成都 610100;
2. 成都市新都区人民医院病理科, 成都 610500)

摘要: **目的** 研究直肠癌组织中长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) TTN-AS1 和角鲨烯环氧化物 (squalene epoxidase, SQLE) 的表达与临床病理特征及预后相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月成都中医药大学附属医院诊治的 90 例直肠癌患者为研究对象。采用荧光定量 PCR 检测组织 LncRNA TTN-AS1 表达。采用免疫组织化学法检测组织 SQLE 表达。分析 LncTTN-AS1, SQLE 与直肠癌临床病理特征的关系。KM 曲线分析 LncRNA TTN-AS1, SQLE 对直肠癌预后的影响。COX 回归分析影响直肠癌预后的因素。**结果** 直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1 (3.12 ± 0.45) 相对表达量, SQLE (71.11%) 蛋白阳性率均高于癌旁组织 (0.91 ± 0.12 , 8.89%), 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=45.156, 72.593$, 均 $P < 0.001$)。直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1 与 SQLE 表达呈正相关 ($r=0.589, P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、淋巴结转移癌组织中 Lnc RNA TTN-AS1 相对表达量 ($4.26 \pm 0.52, 4.10 \pm 0.49$)、SQLE (88.57%, 91.43%) 阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期 ($2.39 \pm 0.40, 60.00\%$)、无淋巴结转移癌组织 ($2.50 \pm 0.42, 58.18\%$), 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=8.409 \sim 19.211$, 均 $P < 0.05$)。LncRNA TTN-AS1 高表达组和低表达组三年生存率分别为 50.00% (22/44) 和 86.96% (40/46), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=14.205, P=0.001$)。SQLE 阳性组和阴性组三年生存率分别为 64.06% (41/64) 和 88.46% (23/26), 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=6.291, P=0.012$)。LncRNATTN-AS1 高表达 (HR=2.552, $P=0.001$)、SQLE 阳性 (HR=1.754, $P=0.004$)、TNM 分期 III 期 (HR=2.797, $P=0.011$) 和淋巴结转移 (HR=1.635, $P=0.030$) 是直肠癌预后的独立危险因素。**结论** 直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1, SQLE 表达升高, 与直肠癌肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关, 是评估直肠癌预后的肿瘤标志物。

关键词: 直肠癌; 长链非编码 RNA TTN-AS1; 角鲨烯环氧化物; 临床病理特征

中图分类号: R735.37; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-012-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.003

Correlation between the Expression of LncRNA TTN-AS1 and Squalene Epoxidase in Rectal Cancer Tissue and Clinicopathological Characteristics and Prognosis

FU Chaoying¹, HUANG Shiyue², ZHANG Yunxia¹ (1. Department of Pathology, Longquan Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610100, China; 2. Department of Pathology, Chengdu Xindu District People's Hospital, Chengdu 610500, China)

Abstract: Objective To study the expression of long non-coding RNA (LncRNA TTN-AS1) TTN-AS1 and squalene epoxidase (SQLE) in rectal cancer, and their correlation with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 90 rectal cancer patients diagnosed and treated in Longquan Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2020 were selected as the research subjects. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of LncRNA TTN-AS1 in tissues. Immunohistochemistry was used to detect the expression of SQLE in tissues. The relationship between LncRNA TTN-AS1, SQLE and clinicopathological characteristics of rectal cancer were compared. K-M curve analysis was used to analyze the impact of LncRNA TTN-AS1 and SQLE on the prognosis of rectal cancer. COX regression analysis was used to analyze factors affecting the prognosis of rectal cancer. **Results** The relative expression level of Lnc RNA TTN-AS1 (3.12 ± 0.45) and the positivity rate of SQLE (71.11%) protein in rectal cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($0.91 \pm 0.12, 8.89\%$), and the differences were significant ($t/\chi^2=45.156, 72.593$, all $P < 0.001$). The expression of Lnc RNA TTN-AS1 was positively correlated with SQLE in rectal cancer tissue ($r=0.589, P < 0.001$). The relative expressions of Lnc RNA TTN-AS1 ($4.26 \pm 0.52, 4.10 \pm 0.49$), SQLE (88.57%, 91.43%) in tumor TNM

基金项目: 四川省医学会 (青年创新) 科研课题 (N0:Q20038)。

作者简介: 付超英 (1981-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 直肠癌病理, E-mail: 18982104242@163.com。

stage III and lymph node metastasis were higher than those in tumor TNM stage I ~ II (2.39 ± 0.40 , 60.00%) and tissues without lymph node metastasis (2.50 ± 0.42 , 58.18%), and the differences were significant ($t/\chi^2=8.409 \sim 19.211$, all $P<0.05$). The 3-year survival rates of the LncTTN-AS1 high expression group and low expression group were 50.00% (22/44) and 86.96% (40/46), respectively, and the difference between the curves was significant (Log-rank $\chi^2=14.205$, $P=0.001$). The 3-year survival rates of the SQLE positive and negative groups were 64.06% (41/64) and 88.46% (23/26), respectively, and the difference between the curves was significant (Log-rank $\chi^2=6.291$, $P=0.012$). Lnc RNA TTN-AS1 high expression (HR=2.552, $P=0.001$), SQLE positive (HR=1.754, $P=0.004$), tumor TNM stage III (HR=1.625, $P=0.030$), and lymph node metastasis were (HR=2.797, $P=0.011$) independent risk factors for the prognosis of rectal cancer. **Conclusion** The increased expression of LncRNA TTN-AS1 and SQLE in rectal cancer tissue are associated with TNM staging and lymph node metastasis, and both are tumor marker for evaluating the prognosis of rectal cancer.

Keywords: rectal cancer; long non-coding RNA TTN-AS1; squalene epoxidase; clinicopathological characteristics

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤, 每年新发 37.6 万例, 死亡 19.1 万例^[1]。直肠癌早期临床表现不典型, 当出现肠梗阻、消瘦等中晚期症状时, 远期生存预后较差^[2]。研究能够评估直肠癌预后的标志物, 有利于直肠癌的临床治疗方案的选择。长链非编码 RNA (long non coding RNA, Lnc RNA) TTN-AS1 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 编码基因位于人类染色体区域 2q31.2, 参与细胞分化和细胞周期调节^[3]。有研究报道, 非小细胞肺癌、卵巢癌等肿瘤中 Lnc RNA TTN-AS1 表达升高, 参与促进肿瘤细胞增殖及转移, 是潜在的肿瘤诊断和预后相关生物标志物^[4-5]。角鲨烯环氧酶 (squalene epoxidase, SQLE) 编码基因位于 8q24.1, 编码蛋白是胆固醇生物合成中的限速酶, 能够催化角鲨烯氧化成为 2, 3 环氧角鲨烯^[6]。研究表明, SQLE 能够促进肿瘤细胞胆固醇合成, 导致肿瘤免疫逃逸及化疗耐药性形成, 在胰腺、胶质瘤等^[7-8]肿瘤中发挥促癌作用。目前直肠癌中 LncRNA TTN-AS1, SQLE 表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1, SQLE 的表达, 探讨两者临床预后意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月成都中医药大学附属医院诊治的 90 例直肠癌患者。纳入标准: ①均接受直肠癌根治术, 病理学检查证实为直肠癌; ②均为原发、初诊患者; ③患者临床、实验室检查、病理及随访资料完整; ④患者及家属均对本研究知情, 同时签署知情同意书。排除标准: ①同时并发或既往罹患其他器官恶性肿瘤; ②并发心脏、肝脏、肺脏等基础疾病; ③并发溃疡性结肠炎等炎性肠病; ④妊娠哺乳期妇女。其中, 男性 50 例, 女性 40 例; 年龄 31 ~ 86 (63.19 ± 6.25) 岁; 肿瘤直径: $> 3\text{cm}$ 患者 39 例, $\leq 3\text{cm}$ 患者 51 例; 肿瘤低分化程度患者 33 例, 高中分化程度患者 57 例; 肿瘤 TNM 分期: I ~ II 期患者 55 例, III 期患者 35 例; 并发淋巴结转移患者 35 例。本研究经本院医学伦

理委员会批准通过 (审批号: LM202208011)。

1.2 仪器与试剂 QuantStudio 实时荧光定量 PCR 系统 (美国赛默飞公司), 显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 DX31), 引物由华大公司设计合成, 2 × SRBR Green Master Premix 试剂盒 (上海联迈生物工程有限公司, 货号 LM-0949), 免疫组织化学染色试剂盒 (北京中杉金桥公司, 货号 PV9000), 兔抗人 SQLE 一抗 (美国 Abcam 公司, 货号: ab203300)。

1.3 方法

1.3.1 组织 LncRNA TTN-AS1 表达检测: 取直肠癌和癌旁组织 (距癌边缘 $> 2\text{cm}$)。研钵中研磨, Trizol 试剂提取 RNA, 反转录为 cDNA, 进行实时荧光定量 PCR。引物序列: LncRNA TTN-AS1 上游引物: 5'-GGTTTTGTGGAGGGCGTAGA-3', 下游引物: 5'-ATGTCAACAGAGGGCGACAG-3'; GAPDH 上游引物 5'-GCGTGATGCAGTGACTTCC-3', 下游引物: 5'-ACGGGCTCACTAAATCTGGC-3'。反应程序: 95 °C 5min, 95 °C 30s, 62 °C 30s, 72 °C 30s, 共 40 个循环。总体系: Master Premix 10 μl , 上下游引物各 0.5 μl , cDNA 1 μl 和 ddH₂O 8 μl 。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算组织中 LncRNA TTN-AS1 的相对表达量。以癌组织中 LncRNA TTN-AS1 的相对表达量的均值 3.12, 分为 LncRNA TTN-AS1 高表达组 ($n=44$) 和低表达组 ($n=46$)。

1.3.2 组织 SQLE 蛋白表达检测: 将直肠癌和癌旁组织甲醛固定 12h, 二甲苯脱蜡, 梯度酒精水化。按照常规免疫组织化学染色步骤检测组织 SQLE 表达。SQLE 一抗稀释比例为 1:300, 4 °C 孵育过夜。DAB 显色后显微镜镜下观察。SQLE 棕黄色阳性染色主要定位于细胞浆和细胞膜。染色强度分为无染色 (0 分), 淡黄色 (1 分), 棕黄色 (2 分)。染色面积分为 $< 10\%$ (0 分), 10% ~ 25% (1 分), 25% ~ 50% (2 分), $> 50\%$ (3 分)。免疫组织化学评分为染色强度评分乘以染色面积评分, ≥ 2 为阳性, < 2 为阴性。

1.3.3 随访方法：所有直肠癌患者自确诊时开始随访，第1年每3月1次，之后每6月1次，共随访三年。随访方式以门诊、电话及微信相结合的方式，记录患者生存和生存时间、死亡和死亡原因、肿瘤复发转移等。随访终止时间为2023年3月1日。随访截止至患者出现肿瘤相关死亡或到达随访终止时间。

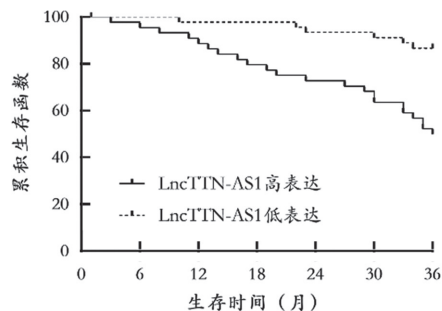
1.4 统计学分析 应用SPSS26.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间采用独立样本 t 检验。计数资料以率(%)表述，样本率比较采用卡方检验。相关性采用Spearman秩相关分析。K-M曲线分析LncRNA TTN-AS1, SQLE表达对预后的影响。COX回归分析直肠癌预后影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

表1 LncRNA TTNAS1, SQLE表达与临床病理特征的关系 [$\bar{x}\pm s$, n (%)]

类 别		<i>n</i>	LncRNA TTN-AS1 相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>	SQLE 阳性	χ^2	<i>P</i>
性别	男	50	3.20 ± 0.42	1.916	0.059	39 (78.00)	2.599	0.107
	女	40	3.02 ± 0.47			25 (62.50)		
年龄 (岁)	≤ 60	42	3.05 ± 0.45	1.434	0.155	28 (66.67)	0.757	0.384
	> 60	48	3.18 ± 0.41			36 (75.00)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 3	51	3.05 ± 0.40	1.705	0.092	34 (66.67)	1.132	0.287
	> 3	39	3.21 ± 0.49			30 (76.92)		
肿瘤分化程度	高中分化	57	3.06 ± 0.39	1.777	0.079	39 (68.42)	0.548	0.459
	低分化	33	3.23 ± 0.51			25 (75.76)		
TNM 分期	I ~ II期	55	2.39 ± 0.40	19.211	0.001	33 (60.00)	8.499	0.004
	III期	35	4.26 ± 0.52			31 (88.57)		
淋巴结转移	有	35	4.10 ± 0.49	14.667	0.001	32 (91.43)	11.509	0.001
	无	55	2.50 ± 0.42			32 (58.18)		

2.4 LncRNA TTNAS1, SQLE表达与直肠癌患者生存预后的关系 见图1。90例直肠癌随访中，死亡28例，失访1例。LncRNA TTN-AS1高表达组和低表达组三年生存率分别为50.00%(22/44)，



2.1 直肠癌组织及癌旁组织 LncRNA TTNAS1, SQLE表达 直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1表达为3.12 \pm 0.45，明显高于癌旁组织(0.91 \pm 0.12)；直肠癌组织中 SQLE蛋白阳性率为71.11%(64/90)，高于癌旁组织的8.89%(8/90)，差异具有统计学意义($\chi^2=45.156$, 72.593, 均 $P=0.001$)。

2.2 直肠癌组织中 LncRNA TTNAS1与SQLE表达相关性 Spearman秩相关性分析结果，直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1与SQLE表达呈显著正相关($r=0.589$, $P=0.000$)。

2.3 LncRNA TTNAS1, SQLE表达与直肠癌临床病理特征的关系 见表1。TNM分期III期、有淋巴结转移直肠癌组织中 LncRNA TTN-AS1相对表达量、SQLE阳性率高于TNM分期I~II期、无淋巴结转移癌组织，差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

86.96%(40/46)，差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=14.205$, $P=0.001$)。SQLE阳性组和阴性组三年生存率分别为64.06%(41/64)，88.46%(23/26)，差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.291$, $P=0.012$)。

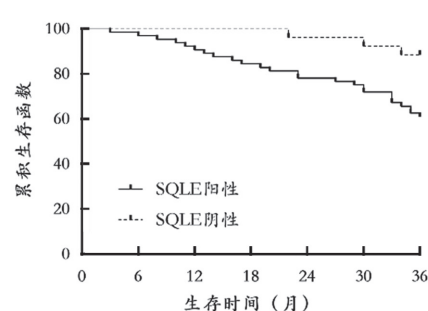


图1 K-M曲线分析 LncTTN-AS1, SQLE表达对预后的影响

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析 见表2, 3。结果显示 LncRNA TTN-AS1高表达、SQLE阳性、

TNM分期III期及淋巴结转移是影响直肠癌患者预后的独立危险因素。

表 2

单因素 COX 回归模型分析

因 素	赋值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.242	0.113	2.502	0.340	1.274	0.944 ~ 1.719
性别	男 vs 女	0.168	0.131	1.645	0.428	1.183	0.915 ~ 1.529
肿瘤直径	> 3 cm vs ≤ 3 cm	0.159	0.140	1.290	0.568	1.172	0.891 ~ 1.542
肿瘤分化程度	低分化 vs 高中分化	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892 ~ 2.396
淋巴结转移	有 vs 无	0.476	0.163	8.527	0.000	1.610	1.169 ~ 2.126
TNM 分期	Ⅲ期 vs Ⅰ ~ Ⅱ期	0.560	0.182	9.467	0.000	1.751	1.225 ~ 2.501
LncRNA TTN-AS1	高表达 vs 低表达	0.610	0.174	12.290	0.000	1.840	1.309 ~ 2.588
SQLE	阳性 vs 阴性	0.572	0.168	11.592	0.000	1.772	1.275 ~ 2.463

表 3

多因素 COX 回归模型分析

因 素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI
有淋巴结转移	0.966	0.422	5.458	0.011	2.797	1.233 ~ 5.876
TNM 分期Ⅲ期	0.485	0.241	4.399	0.030	1.635	1.030 ~ 2.506
LncRNA TTN-AS1 高表达	0.914	0.286	9.647	0.001	2.552	1.420 ~ 4.455
SQLE 阳性	0.564	0.232	6.675	0.004	1.754	1.125 ~ 2.534

3 讨论

目前直肠癌的治疗以手术、放化疗等治疗为主,但对于晚期患者疗效依然不佳。近年来随着肿瘤免疫学及分子生物学的进展,免疫治疗及靶向治疗一定程度上改善了部分患者的临床预后,但仍有部分患者存在治疗不敏感或治疗一段时间后出现耐药的现象^[2]。目前主要根据 TNM 分期及肿瘤分化程度等对直肠癌患者肿瘤复发进展及远期生存情况进行评估,但由于肿瘤存在异质性,即使相同分期分级的直肠癌患者预后仍然差异较大^[9]。深入研究直肠癌疾病机制及影响患者生存预后因素,对于临床治疗方案的选择,改善患者预后具有重要意义。

LncRNA TTN-AS1 编码基因位于 2 号染色体,包含 22 个外显子,是由 TTN 基因反义链转录的反义 RNA 分子。近年来发现, LncRNA TTN-AS1 能够作为分子支架,结合下游微小 RNA,调控下游癌基因和抑癌基因的表达,在肿瘤中发挥肿瘤促进作用^[10]。本研究中,直肠癌患者 LncRNA TTN-AS1 表达上调,这与既往学者研究报道结果一致,但该研究仅包含 40 例结直肠癌患者,样本量较小^[11]。直肠癌患者 LncRNA TTN-AS1 的表达上调与 RNA 的稳定性增加有关。研究表明,胃癌肿瘤细胞中 RNA 结合蛋白真核起始因子 4A-3 表达上调,其通过结合 LncRNA TTN-AS1,延长 LncRNA TTN-AS1 的半衰期,上调 LncRNA TTN-AS1 的表达,激活表皮生长因子受体通路,促进肿瘤迁移和侵袭^[12]。笔者进一步研究发现, LncRNATTN-AS1 表达与较高的肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,表明 LncRNA TTN-AS1 促进直肠癌肿瘤进展。研究表明,结直肠癌患者 LncRNA TTN-AS1 作为分子支

架结合微小 RNA-376a-3p,抑制微小 RNA-376a-3p 与 Kruppel 样因子 15 mRNA 3' 非编码区的结合,增加 Kruppel 样因子 15 mRNA 的稳定性及蛋白表达,促进肿瘤细胞的过度增殖,抑制凋亡,导致肿瘤进展^[11]。有研究发现, LncRNA TTN-AS1 能够结合微小 RNA-15b-5p,上调含有 F 盒 WD 重复结构域 7 的表达,促进癌症细胞增殖、集落形成,同时抑制肿瘤细胞凋亡^[5]。本研究中, LncRNA TTN-AS1 高表达是影响直肠癌预后的独立危险因素,表明 LncRNA TTN-AS1 是直肠癌预后评估的肿瘤标志物。有学者报道, LncRNA TTN-AS1 能够作为分子海绵,结合微小 RNA-16-5p,上调细胞周期蛋白 E1 的表达,降低肝癌细胞对索拉菲尼治疗的敏感性,而沉默 LncRNA TTN-AS1 的表达后,重新恢复肿瘤细胞对索拉菲尼治疗的敏感性^[13]。此外,有学者发现, LncRNA TTN-AS1 能够激活肿瘤细胞中 DNA 损伤修复基因及多药耐药基因的表达,增强肿瘤细胞对放化疗治疗的抵抗性,导致肿瘤无法彻底清除,患者预后较差^[14]。因此,直肠癌中 LncRNA TTN-AS1 的表达上调参与促进肿瘤的发生发展,有助于评估直肠癌患者的生存预后,是潜在的直肠癌治疗靶点。

SQLE 是由 SQLE 基因编码的分子量为 64kDa 的酶,即角鲨烯环氧酶,主要定位于内质网,催化胆固醇合成第一个加氧反应,参与机体胆固醇代谢调节。近年来发现, SQLE 的表达上调能够激活转化生长因子- β /SMAD 信号通路的传导,促进肝癌等消化道恶性肿瘤的增殖和转移^[15]。本研究中,直肠癌中 SQLE 表达升高,这与既往学者对结直肠癌患者在肿瘤组织的 RNA 测序和组织微阵列分析的

结果一致^[16],提示SQLE可能参与直肠癌肿瘤发生过程。直肠癌中SQLE的表达受转录和转录后水平的调节。研究表明,P53基因突变导致p53蛋白功能丧失,p53蛋白不能抑制SQLE基因的转录,导致SQLE表达上调,而SQLE的表达促进肿瘤细胞的胆固醇生物合成相关基因的表达,激活丝裂原活化蛋白激酶,促进肿瘤细胞恶性增殖^[16]。另有研究证实,SQLE的表达受微小RNA-205的转录后调控,微小RNA-205在晚期前列腺癌中显著下调能够上调SQLE的蛋白表达,促进胆固醇生物合成,增强雄激素受体阳性癌细胞的增殖^[17]。本研究中,在肿瘤TNM分期Ⅲ期及淋巴结转移的直肠癌SQLE表达上调更加明显,提示SQLE促进直肠癌的进展。有学者发现,SQLE的表达升高不仅能够促进肿瘤细胞周期的进行,还能够诱导结直肠癌小鼠动物肠道菌群失调,导致小鼠肠道屏障功能受损,肠道微生物群代谢物质入血,促进肿瘤细胞的过度增殖^[18]。此外,SQLE可以激活胶质瘤中细胞外信号调节激酶介导下游信号通路激活,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,同时上调免疫检查点抑制分子的表达,抑制肿瘤浸润淋巴细胞的浸润和肿瘤杀伤活性,导致肿瘤进展^[8]。本研究中,SQLE阳性是影响直肠癌预后的独立危险因素,说明SQLE是新的评估肠癌患者预后的标志物。笔者分析,一方面是SQLE阳性表达的肿瘤细胞增殖、侵袭及转移能力强,肿瘤恶性程度高,患者预后较差。另一方面是SQLE阳性表达的患者对放化疗治疗敏感性差,导致术后辅助放化疗不能彻底杀灭术中残留微小转移灶,导致术后肿瘤复发及远期不良预后^[8,17-18]。本研究通过相关性分析发现,LncRNA TTN-AS1与SQLE呈正相关,提示两者可能在直肠癌中存在相互影响的关系。有学者报道,胰腺癌中LncRNA-TTN-AS1表达上调,其能够作为分子支架直接结合微小RNA-133b,减少微小RNA-133b与SQLE mRNA 3'非编码区的结合,增加SQLE mRNA的稳定性,导致SQLE蛋白表达升高^[19]。因此,LncRNA TTN-AS1,SQLE可能协同参与促进直肠癌的肿瘤进展,但直肠癌中两者具体作用机制仍有待深入研究。

综上所述,LncRNA TTN-AS1,SQLE在直肠癌组织中表达升高,两者与TNM分期及淋巴结转移有关,促进直肠癌肿瘤的恶性进展。LncRNA TTN-AS1,SQLE是新的影响直肠癌患者预后的肿瘤标志物。临床上可通过检测LncRNA TTN-AS1,SQLE的表达来评估直肠癌患者的预后。但本研究样本量有限,且LncRNA TTN-AS1,SQLE具体作用机制未能进行研究,有待今后扩大样本量,并进行深入的基础实验研究,进一步探索两者的临床应

用价值。

参考文献:

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Current Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] 姜秋利,鲁华东,郑景妹,等.结直肠癌组织中RREB1和ANKRD1的表达与临床病理特征和预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 16-21.
JIANG Qiuli, LU Huadong, ZHENG Jingmei, et al. Correlation between the expression of RREB1 and ANKRD1 and clinicopathological features and prognosis in colorectal cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(1): 16-21.
- [3] CHEN Xinping, XU Weihua, MA Zhichao, et al. TTN-AS1 accelerates the growth and migration of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting miR-876-5p/NETO2[J]. *Molecular Therapy Oncolytics*, 2022, 24: 535-546.
- [4] ZHENG Qiuxian, WANG Jing, GU Xinyu, et al. TTN-AS1 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for multiple cancers[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2021, 135: 111169.
- [5] MIAO Sheng, WANG Jia, XUAN Lili, et al. LncRNA TTN-AS1 acts as sponge for miR-15b-5p to regulate FBXW7 expression in ovarian cancer[J]. *Biofactors*, 2020, 46(4): 600-607.
- [6] ZHANG Ruimen, DENG Yanfei, LÜ Qiao, et al. SQLE promotes differentiation and apoptosis of bovine skeletal muscle-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cellular Reprogramming*, 2020, 22(1): 22-29.
- [7] YOU Weiqiang, KE Jia, CHEN Yufeng, et al. SQLE, a key enzyme in cholesterol metabolism, correlates with tumor immune infiltration and immunotherapy outcome of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 864244.
- [8] YAO Lei, LI Juanni, ZHANG Xiaofang, et al. Downregulated ferroptosis-related gene SQLE facilitates temozolomide chemoresistance, and invasion and affects immune regulation in glioblastoma[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2022, 28(12): 2104-2115.
- [9] CHEN Hao, ZHAI Chongya, XU Xian, et al. Multilevel heterogeneity of colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 16(1): 59.
- [10] WANG Ying, LI Dongping, LU Jiqiang, et al. Long noncoding RNA TTN-AS1 facilitates tumorigenesis and metastasis by maintaining TTN expression in skin cutaneous melanoma[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(8): 664.
- [11] WANG Yanhua, JIANG Fang, XIONG Yan, et al. LncRNA TTN-AS1 sponges miR-376a-3p to promote colorectal cancer progression via upregulating KLF15[J]. *Life Sciences*, 2020, 244(6): 1169-1176.
- [12] TANG Wei, WANG Di, SHAO Lianqi, et al. LINC00680 and TTN-AS1 stabilized by EIF4A3 promoted malignant biological behaviors of glioblastoma cells[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2020, 19: 905-921.

(下转第53页)

- in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *Journal of Medical Biochemistry*, 2023, 42(2): 265-273.
- [11] 王莉, 赵霞, 吴莎, 等. 妊娠期高血压疾病 300 例妊娠结局分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(5): 588-591.
- WANG Li, ZHAO Xia, WU Sha, et al. Analysis of pregnancy outcome of women with hypertensive diseases during pregnancy[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(5): 588-591.
- [12] ZHANG Yan, LI Huan, GUO Wenting, et al. Predictive value of coagulation function and D-dimer for pregnancy outcome in pregnancy-induced hypertension[J]. *American Journal of Translational Research*, 2023, 15(2): 1150-1158.
- [13] 陈莉, 张丛丛, 李青山, 等. AML 和 ALL 患者骨髓 DNMT1, SFRP1 基因甲基化及其与临床病理特征和预后相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 7-13.
- CHEN Li, ZHANG Congcong, LI Qingshan, et al. Methylation of DNMT1 and SFRP1 gene in bone marrow and its correlation with clinicopathological features and prognosis in patients with AML and ALL[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 7-13.
- [14] GENG Xueying, ZHAO Jun, HUANG Jiayu, et al. Lnc-MAP3K13-7:1 inhibits ovarian GC proliferation in PCOS via DNMT1 downregulation-mediated CDKN1A promoter hypomethylation[J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(3): 1279-1293.
- [15] FRAZIER S, MCBRIDE M W, MULVANA H, et al. From animal models to patients: the role of placental microRNAs, miR-210, miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia[J]. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 2020, 134(8): 1001-1025.
- [16] 李静, 于学文, 杨洋, 等. 不明原因复发性流产患者绒毛组织中 DNA 低甲基化及机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(4): 351-356.
- LI Jing, YU Xuewen, YANG Yang, et al. DNA hypomethylation in villi of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2019, 35(4): 351-356.
- [17] HU Mengsi, WANG Yao, MENG Yanping, et al. Hypoxia induced-disruption of LncRNA TUG1/PRC2 interaction impairs human trophoblast invasion through epigenetically activating Nodal/ALK7 signalling[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(14): 4087-4100.
- [18] LIU Tong, WANG Xia, ZHAI Jingfang, et al. Long noncoding RNA UCA1 facilitates endometrial cancer development by regulating KLF5 and RXFP1 gene expressions[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2021, 36(6): 521-533.
- [19] APICELLA C, RUANO C S M, JACQUES S, et al. Urothelial cancer associated 1 (UCA1) and miR-193 are two non-coding RNAs involved in trophoblast fusion and placental diseases[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 633937.
- [20] LI Jie, LU Yiling, WANG Ying, et al. Long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 protects human placental vascular endothelial cells from hypoxia-induced damage by regulating the miR-197-3p/histone deacetylase-2 axis in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *American Journal of Translational Research*, 2022, 14(9): 6137-6149.
- [21] SHAO Hongfang, JIN Feng, HU Jiangshan, et al. Urothelial carcinoma associated 1 promotes trophoblast invasion by regulating MMP9[J]. *Cell and Bioscience*, 2019, 9: 78.
- [22] PAN Zhijie, ZHONG Bohuan, LING Xiaoxuan, et al. The DNMT1-associated LncRNA UCA1 was upregulated in TK6 cells transformed by long-term exposure to hydroquinone and benzene-exposed workers via DNA hypomethylation[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2021, 35(12): e22920.

收稿日期: 2023-12-19

修回日期: 2024-03-25

(上接第 16 页)

- [13] ZHOU Yongping, HUANG Yonggang, DAI Tu, et al. LncRNA TTN-AS1 intensifies sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by sponging miR-16-5p and upregulation of cyclin E1[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 111030.
- [14] FU Dong, LU Chunwen, QU Xingzhou, et al. LncRNA TTN-AS1 regulates osteosarcoma cell apoptosis and drug resistance via the miR-134-5p/MBTD1 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19): 8374-8385.
- [15] ZHANG Zhirui, WU Wei, JIAO Hao, et al. Squalene epoxidase promotes hepatocellular carcinoma development by activating STRAP transcription and TGF- β /SMAD signalling[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2023, 180(12): 1562-1581.
- [16] HE Luwei, LI Huaguang, PAN Chenyu, et al. Squalene epoxidase promotes colorectal cancer cell proliferation through accumulating calcitriol and activating CYP24A1-mediated MAPK signaling[J]. *Cancer Communication(Lond)*, 2021, 41(8): 726-746.
- [17] KALOGIROU C, LINXWEILER J, SCHMUCKER P, et al. MiR-205-driven downregulation of cholesterol biosynthesis through SQLE-inhibition identifies therapeutic vulnerability in aggressive prostate cancer[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 5066.
- [18] LI Chuangen, WANG Yong, LIU Dabin, et al. Squalene epoxidase drives cancer cell proliferation and promotes gut dysbiosis to accelerate colorectal carcinogenesis[J]. *Gut*, 2022, 71(11): 2253-2265.
- [19] WANG Shuhui, DONG Lei, MA Lin, et al. SQLE facilitates the pancreatic cancer progression via the lncRNA-TTN-AS1/miR-133b/SQLE axis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(13): 3636-3647.

收稿日期: 2023-12-25

修回日期: 2024-03-06