

## 论著·临床研究

## LncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中的表达及临床意义

张晓科<sup>1</sup>, 褚艳荣<sup>2</sup>, 崔发财<sup>3△</sup>

(1. 焦作市妇幼保健院检验科, 河南 焦作 454000; 2. 焦作市妇幼保健院妇产科, 河南 焦作 454000;  
3. 河南省人民医院检验科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 探究长链非编码 RNA (LncRNA) 心脏和神经嵴衍生物表达转录本 2 反义序列 1 (HAND2-AS1) 在宫颈癌患者血清中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月焦作市妇幼保健院收治的 50 例宫颈癌患者作为宫颈癌组, 并根据中位 LncRNA HAND-AS1 表达值分为 LncRNA HAND-AS1 高表达组和 LncRNA HAND-AS1 低表达组, 每组 25 例; 选取同期确诊的 50 例宫颈上皮内瘤变 (CIN) 患者作为 CIN 组和 50 例健康体检者作为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应技术和电化学发光法检测各组研究对象血清 LncRNA HAND2-AS1 表达水平, 以及癌抗原 125 (CA125) 和鳞状细胞癌相关抗原 (SCC) 水平, 分析其与患者临床特征和预后的关系。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LncRNA HAND2-AS1、CA125、SCC 联合检测对宫颈癌的临床诊断效能。**结果** 宫颈癌组患者血清 LncRNA HAND2-AS1 表达水平明显低于 CIN 组和健康对照组, 其表达水平与宫颈癌患者肿瘤长径、宫颈浸润深度、国际妇产科联盟 (FIGO) 分期和淋巴结转移明显相关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。LncRNA HAND2-AS1 单独诊断宫颈癌的 ROC 曲线下面积为 0.861 (95% 可信区间 0.792~0.930), HAND2-AS1、CA125、SCC 联合诊断宫颈癌的 ROC 曲线下面积为 0.912 (95% 可信区间 0.908~0.952), 诊断效能明显高于单指标检测, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。LncRNA HAND-AS1 高表达组患者 3 年生存率明显高于 LncRNA HAND-AS1 低表达组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。LncRNA HAND2-AS1、CA125、SCC、FIGO 分期、淋巴结转移与宫颈癌患者预后相关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); FIGO 分期、SCC 是影响宫颈癌患者预后的独立危险因素, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** LncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中低表达, 并与患者肿瘤长径、宫颈浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移均明显相关; 检测血清 LncRNA HAND2-AS1 对宫颈癌的诊断及预后评估具有一定价值。

**[关键词]** 宫颈肿瘤; 长链非编码 RNA; 心脏和神经嵴衍生物表达转录本 2 反义序列 1; 预后; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.018

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1009-5519(2024)09-1521-06

文献标识码: A

Expression and clinical significance of LncRNA HAND2-AS1 in  
serum of patients with cervical cancer

ZHANG Xiaoke<sup>1</sup>, CHU Yanrong<sup>2</sup>, CUI Facai<sup>3△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Jiaozuo Maternal and Child Health Care Hospital, Jiaozuo, Henan 454000, China; 2. Department of obstetrics and gynecology, Jiaozuo Maternal and Child Health Care Hospital, Jiaozuo, Henan 454000, China;  
3. Department of Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression and clinical significance of long non-coding RNA (LncRNA) heart and neural crest derivatives express transcript 2 antisense sequence 1 (HAND2-AS1) in serum of patients with cervical cancer. **Methods** A total of 50 patients with cervical cancer admitted to Maternal and Child Health Hospital of Jiaozuo City from January 2019 to June 2020 were selected as the cervical cancer group, and were divided into LncRNA HAND-AS1 high expression group and LncRNA HAND-AS1 low expression group according to the median LncRNA HAND-AS1 expression value, with 25 cases in each group. During the same period, 55 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) diagnosed were selected as CIN group and 50 healthy subjects were selected as healthy control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction and electrochemiluminescence were used to detect the expression of serum LncRNA HAND2-AS1, cancer antigen 125 (CA125) and squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC) in each

group, and their relationship with clinical characteristics and prognosis was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the clinical diagnostic efficacy of combined detection of serum lncRNA HAND2-AS1, CA125 and SCC in cervical cancer. **Results** The expression of serum lncRNA HAND2-AS1 in cervical cancer group was significantly lower than that in CIN group and healthy control group. The expression level of lncRNA HAND2-AS1 was significantly correlated with tumor size, cervical infiltration depth, FIGO stage and lymph node metastasis in cervical cancer patients ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of lncRNA HAND2-AS1 in the diagnosis of cervical cancer was 0.861 (95% CI 0.792—0.930). The area under the ROC curve of HAND2-AS1, CA125 and SCC in the diagnosis of cervical cancer was 0.912 (95% CI 0.908—0.952). The diagnostic efficiency was significantly higher than that of single index detection, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The 3-year survival rate of patients in lncRNA HAND2-AS1 high expression group was significantly higher than that in lncRNA HAND2-AS1 low expression group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). lncRNA HAND2-AS1, CA125, SCC, FIGO stage and lymph node metastasis were related to the prognosis of patients with cervical cancer, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). FIGO stage and SCC were independent risk factors affecting the prognosis of patients with cervical cancer, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of lncRNA HAND2-AS1 in serum of patients with cervical cancer is low, which is obviously correlated with tumor size, depth of cervical invasion, FIGO stage and lymph node metastasis. Detection of serum lncRNA HAND2-AS1 has certain value in the diagnosis and prognosis evaluation of cervical cancer.

**[Key words]** Cervical cancer; Long non-coding RNA; Heart and neural crest derivatives express transcript 2 antisense sequence 1; Prognosis; Risk factors

宫颈癌是一种常见的雌性生殖系统恶性肿瘤,其发病率和死亡率分别居女性恶性肿瘤的第 3、4 位<sup>[1]</sup>。据文献报道,2020 年全球新发宫颈癌病例约 60 万例,新增死亡病例约 34 万例,严重威胁着全球女性的健康安全<sup>[2]</sup>。人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种是预防宫颈癌发生的有效手段,但昂贵的费用导致人群接种意愿不高<sup>[3]</sup>。血清癌抗原 125(CA125)和鳞状细胞癌相关抗原(SCC)检测是临床上常用的筛查宫颈癌的生物标志物<sup>[4-5]</sup>。其在宫颈癌的诊断、疗效监测、预后评估方面发挥一定作用,但其低特异度和低灵敏度的缺点常导致部分患者漏诊,一些患者因错过最佳手术时期导致预后不良,因此,迫切需要探寻更可靠、灵敏度和特异度更高的血清生物标志物。长链非编码 RNA(lncRNA)是肿瘤研究热点领域。有研究发现,其在表观遗传学、转录及转录后水平方面调控基因表达,参与了肿瘤进展过程<sup>[6-7]</sup>。lncRNA 心脏和神经嵴衍生物表达转录本 2 反义序列 1(HAND2-AS1)是近年来新发现的一种非编码 RNA,在胃癌<sup>[8]</sup>、前列腺癌<sup>[9]</sup>、乳腺癌<sup>[10]</sup>等肿瘤组织及肿瘤细胞中均被发现表达水平异常降低,上调其表达可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移过程,在多种肿瘤的进展过程中发挥着类抑癌基因功能。lncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者组织中低表达并与患者临床特征相关,但在宫颈癌患者血清中的表达情况尚未探明。本研究分析了 lncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中的表达情况及其临床意义,探讨了其在宫颈癌诊断及预后评估方面的临床应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在焦作市妇幼保健院首诊并接受治疗的 50 例宫颈癌患者作为宫颈癌组,并根据中位 lncRNA HAND2-AS1 表达值分为 lncRNA HAND2-AS1 高表达组和 lncRNA HAND2-AS1 低表达组,每组 25 例;选取同期确诊的 50 例宫颈上皮内瘤变(CIN)患者作为 CIN 组和 50 例健康体检者作为健康对照组。宫颈癌组患者年龄 27~71 岁,平均(43.7±12.1)岁;低分化 17 例,高中分化 33 例;宫颈鳞癌 28 例,宫颈腺癌 22 例;参考国际妇产科联盟(FIGO)分期标准(2018 版):Ⅰ期 17 例,Ⅱ期 13 例,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 3 例;无淋巴结转移 28 例,有淋巴结转移 22 例;宫颈浸润深度: >2/3 27 例, ≤2/3 21 例。本研究经河南省焦作市妇幼保健院伦理委员会审批(伦理批号:JZSFY-20181207)。

**1.1.2 纳入标准** (1)肿瘤组织切片经 2 名老年病理医师诊断为宫颈癌;(2)术前未接受放化疗及靶向治疗;(3)临床资料完整,签署知情同意书。

**1.1.3 排除标准** (1)既往罹患其他类型恶性肿瘤;(2)当前合并其他部位原发恶性肿瘤;(3)合并严重器质性疾病。

### 1.2 方法

**1.2.2 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 lncRNA HAND2-AS1 表达** 采集各组研究对象早上空腹静脉血 3~5 mL,3 500 r/min(离心半径 13.5 cm)离心 5 min 后吸取血清置于不含 RNA 酶的 1.5 mL 离心管中,在 -80 °C 冰箱中保存。RNA 提取试剂盒、染料法定量 PCR 试剂盒和热稳定逆转录酶均购自诺唯赞生物科技有限公司。参考 RNA 提取试剂盒说明书进行血清总 RNA 的提取,将总 RNA

加入含逆转录酶的反应体系中合成 cDNA。制备 PCR 扩增体系,扩增条件:95 °C 预变性 10 min,95 °C 20 s,56 °C 退火 25 s,71 °C 延伸 20 s,扩增循环执行 46 次。采用外标准曲线定量法计算 lncRNA HAND-AS1 相对表达水平,以 U6 作为内源参考基因。LncRNA HAND-AS1 上游引物序列:5'-GGGTGTT-TACGTAGACCAGAACC-3',下游引物序列:5'-CTTC-CAAAGCCTTCTGCCTTAG-3',U6 上游引物序列:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物序列:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCAT-3',均由上海吉凯基因化学技术有限公司设计合成。

**1.2.3 采用电化学发光法检测 CA125、SCC 水平**  
CA125、SCC 检测试剂盒及配套校准品均购自美国罗氏公司,应用罗氏 Cobas E602 全自动电化学发光免疫分析仪,采用电化学发光法测量 3 组研究对象血清 CA125、SCC 水平。

**1.2.4 随访** 宫颈癌患者均通过门诊或电话方式进行随访,随访开始时间为患者术后第 1 天,随访周期为 3 年,随访期间患者发生宫颈癌恶化导致的死亡记为终点事件。

**1.3 统计学处理** 应用 Graphpad Prism 7.0 软件和 SPSS20.0 统计软件作图和进行数据分析,采用 K-S 检验判断计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用非参数 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验;采用受试组工作特征(ROC)曲线分析各指标对宫颈癌的诊断效能;采用 Cox 比例风险回归模型分析患者预后的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组患者血清 LncRNA HAND2-AS1 表达及 CA125、SCC 水平比较** 宫颈癌组患者血清 lncRNA HAND2-AS1 表达均明显低于健康对照组和 CIN 组,血清 CA125、SCC 水平均明显高于健康对照组和 CIN 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。CIN 组患者 SCC 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );lncRNA HAND2-AS1 表达,以及 CA125 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组患者血清 LncRNA HAND2-AS1 表达及 CA125、SCC 水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	lncRNA HAND2-AS1	CA125(ng/mL)	SCC 表达(ng/mL)
宫颈癌组	50	0.82(0.65,1.19) <sup>ab</sup>	17.93(9.52,39.51) <sup>ab</sup>	2.10(0.90,5.95) <sup>ab</sup>
CIN 组	50	1.40(1.25,1.56)	9.54(7.28,12.92)	0.85(0.70,1.35) <sup>b</sup>
健康对照组	50	1.52(1.23,1.84)	10.46(8.40,18.20)	0.60(0.40,0.80)
H	—	52.918	22.546	44.705
P	—	<0.001	<0.001	0.005

注:与 CIN 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与健康对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;—表示无此项。

**2.2 血清 lncRNA HAND2-AS1 表达,以及 CA125、SCC 水平与宫颈癌患者临床特征的关系** 血清 LncRNA HAND2-AS1 表达与肿瘤长径、肿瘤侵袭深度、FIGO 分期、淋巴结转移均明显相关,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与年龄、组织类型、病理分级均无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。血清 CA125 水平与 FIGO 分期相关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与年龄、肿瘤长径、组织类型、病理分级、淋巴结转移均无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清 SCC 水平与宫颈癌患者临床特征均无关,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 血清 LncRNA HAND2-AS1 表达与宫颈癌患者临床特征的关系 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	n	lncRNA HAND2-AS1 表达	Z	P
年龄(岁)				
≤45	22	0.81(0.65,0.93)	0.186	0.853
>45	28	0.83(0.56,1.23)		
肿瘤长径(cm)				
≤3	25	0.91(0.74,0.36)	2.815	0.005

续表 2 血清 LncRNA HAND2-AS1 表达与宫颈癌患者临床特征的关系 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	n	lncRNA HAND2-AS1 表达	Z	P
>3	25	0.69(0.56,0.88)		
肿瘤组织类型				
鳞癌	28	0.88(0.68,1.23)	1.696	0.095
腺癌	22	0.74(0.63,0.99)		
侵袭深度				
≤2/3	23	0.88(0.73,1.35)	2.502	0.012
>2/3	27	0.74(0.53,0.91)		
FIGO 分期				
I ~ II 期	30	0.88(0.72,1.22)	2.585	0.010
III ~ IV 期	20	0.67(0.47,1.06)		
病理学分级				
高中分化	33	0.88(0.65,1.22)	1.065	0.287
低分化	17	0.74(0.62,0.88)		
淋巴结转移				
无	28	0.89(0.75,1.23)	2.874	0.004
有	22	0.67(0.48,0.91)		

表 3 血清 CA125、SCC 水平与宫颈癌患者临床特征的关系 $[M(P_{25}, P_{75})]$

项目	n	CA125 表达	Z	P	SCC 表达	Z	P
年龄(岁)							
≤45	22	16.96(11.28,39.32)	0.078	0.938	2.50(1.20,7.75)	0.381	0.703
>45	28	19.14(8.88,41.64)			2.10(0.80,5.70)		
肿瘤长径(cm)							
≤3	25	24.30(10.40,62.25)	0.669	0.503	2.70(1.40,5.35)	0.641	0.522
>3	25	16.96(9.07,29.61)			1.80(0.75,9.50)		
肿瘤组织类型							
鳞癌	28	16.85(12.02,26.63)	0.395	0.693	2.70(0.90,5.70)	0.352	0.725
腺癌	22	25.23(8.74,60.03)			2.10(0.88,6.68)		
侵袭深度							
≤2/3	23	16.96(8.43,33.16)	0.302	0.763	2.30(0.90,6.40)	0.292	0.770
>2/3	27	18.90(10.94,57.80)			2.10(0.90,5.30)		
FIGO 分期							
I~II 期	30	15.73(8.95,25.58)	2.119	0.034	2.22(1.20,5.42)	0.406	0.685
III~IV 期	20	43.80(11.37,92.51)			1.85(0.70,7.83)		
病理学分级							
高中分化	33	19.37(8.92,52.68)	0.051	0.959	2.70(0.90,5.60)	0.277	0.782
低分化	17	16.96(19.75,39.31)			1.80(1.15,7.45)		
淋巴结转移							
无	28	15.73(9.17,28.13)	1.661	0.097	2.50(1.55,6.08)	0.870	0.384
有	22	28.05(10.01,82.53)			1.30(0.70,6.48)		

**2.3 lncRNA HAND2-AS1 联合 CA125、SCC 检测对宫颈癌的诊断价值** 检测 lncRNA HAND2-AS1 诊断宫颈癌的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.861 [95%可信区间(95%CI)0.792~0.930],当临界值为 1.00 时约登指数最大,此时灵敏度、特异度分别为 72.0%、87.0%;检测 CA125 诊断宫颈癌的 AUC 为 0.721(95%CI 0.623~0.820),当临界值为 16.66 ng/mL 时约登指数最大,此时灵敏度、特异度分别为 58.0%、85.0%;检测 SCC 诊断宫颈癌的 AUC 为 0.794(95%CI 0.708~0.880),当临界值为 1.55 ng/mL 时约登指数最大,此时灵敏度、特异度分别为 64.0%、92.0%。lncRNA HAND2-AS1 单指标诊断效能优于 CA125,差异有统计学意义( $Z=2.288, P=0.022$ );lncRNA HAND2-AS1 单指标诊断效能与 SCC 比较,差异无统计学意义( $Z=1.134, P=0.057$ );SCC 单指标诊断效能与 CA125 比较,差异无统计学意义( $Z=1.099, P=0.272$ );3 项指标联合检测诊断宫颈癌的 AUC 为 0.912(95%CI 0.908~0.952),灵敏度、特异度分别为 90.3%、90.7%,诊断效能优于 lncRNA HAND2-AS1、CA125、SCC 单指标检测,差异有统计学意义( $Z=2.472、5.059、3.558,$

$P=0.013、<0.001、<0.001$ )。见图 1。

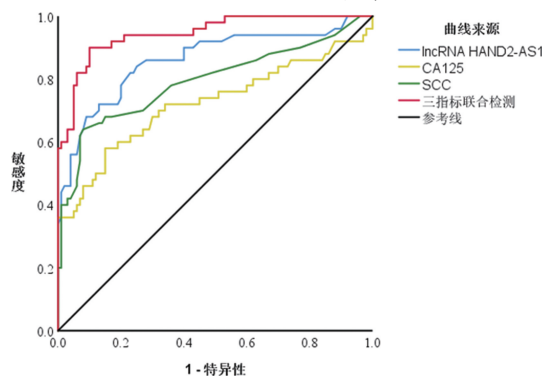


图 1 血清 lncRNA HAND2-AS1、CA125、SCC 单独或联合检测诊断宫颈癌 ROC 曲线

**2.4 血清 lncRNA HAND2-AS1 表达与结直肠癌患者预后的关系** lncRNA HAND-AS1 高表达组 3 年生存率[88.0%(22/25)]明显高于 lncRNA HAND-AS1 低表达组[56.0%(14/25)],差异有统计学意义( $\chi^2=6.349, P=0.016$ )。HAND2-AS1、CA125、SCC、FIGO 分期、淋巴结转移与宫颈癌患者的预后相关,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );FIGO 分期、SCC 是影响宫颈癌患者预后的独立危险因素,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 单因素及多因素分析

临床病理参数	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%CI	P	风险比	95%CI	P
年龄(≤45 岁、>45 岁)	0.680	0.228~2.029	0.489	—	—	—
肿瘤长径(≤3 cm、>3 cm)	1.280	0.444~3.689	0.648	—	—	—
肿瘤组织类型(鳞癌、腺癌)	1.428	0.478~4.265	0.524	—	—	—
宫颈浸润深度(≤2/3、>2/3)	0.884	0.307~2.549	0.820	—	—	—
FIGO 分期(I~II 期、III~IV 期)	0.091	0.020~0.407	0.002	0.060	0.013~0.276	0.000
分化程度(高中分化、低分化)	1.413	0.443~4.507	0.559	—	—	—
淋巴结转移(无、有)	0.101	0.022~0.451	0.003	—	—	—
HAND2-AS1 表达(低、高)	3.781	1.053~13.574	0.041	—	—	—
CA125 水平(低、高)	3.312	1.037~10.580	0.043	—	—	—
SCC 水平(低、高)	0.239	0.066~0.857	0.028	0.139	0.037~0.518	0.003

注:—表示无此项。

### 3 讨 论

宫颈癌早期症状隐匿,当患者出现显著症状时病情多进展至中晚期,癌细胞浸润至周围组织、伴发淋巴结转移,甚至远距离器官转移,给手术治疗造成极大困难并导致患者预后不佳<sup>[11]</sup>。宫颈癌筛查是国际公认防治宫颈癌的有效手段,主要包括宫颈液基薄层细胞学检测和 HPV 分子分型,但前者存在假阳性率、误诊率高等特点,需要对病理医生的诊断水平提出更高要求<sup>[12-13]</sup>;HPV 分子分型检测相较于宫颈液基薄层细胞学检测具有更好的灵敏度和阴性预测值,但其特异度低的特点大大增加了阴道镜检查的转诊率<sup>[14]</sup>。传统肿瘤标志物检测也是诊断宫颈癌的常用方法,但由于其灵敏度和特异度低的缺点也限制了其临床应用。近年来,学者不断研究和发​​展宫颈癌发生、发展的分子机制,以探寻更多有价值的可用于诊断宫颈癌的生物标志物。

LncRNA 的异常表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关,因其在不同肿瘤类型、组织器官及体液中的表达具有特异性,是一类潜在的生物标志物。WAN 等<sup>[15]</sup>在宫颈癌的研究中发现,lncRNA MEG3 在宫颈癌患者血清中高表达并与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,其诊断宫颈癌的 AUC 为 0.844,预测死亡的 AUC 为 0.858,是一个良好的诊断及预后观察指标;CAO 等<sup>[16]</sup>报道了 lncRNA CCAT2 在宫颈癌患者血清中表达水平高于 CIN 患者和健康者,其与 FIGO 分期、鳞状上皮细胞抗原、淋巴结转移相关,是患者预后的独立风险因素。lncRNA HAND2-AS1 是近年来新发现的一种非编码 RNA。JING 等<sup>[17]</sup>报道其在早期肝癌患者血清中表达水平显著低于对照组,HAND2-AS1 过表达可显著抑制肝癌细胞的增殖。CHEN 等<sup>[18]</sup>则发现,血清 HAND2-AS1 表达可有效区分骨肉瘤患者与健康者,并可用于预测骨肉瘤患者预后。本研究结果显示,宫颈癌组患者血清 lncRNA HAND2-AS1 表

达均明显低于 CIN 组和健康对照组,与 GAO 等<sup>[19]</sup>报道的 HAND2-AS1 在宫颈癌组织与癌旁组织中的表达差异的结论一致,提示 HAND2-AS1 在宫颈癌的进展过程中发挥了抑癌基因作用。此外,本研究还发现,lncRNA HAND2-AS1 表达与肿瘤长径、FIGO 分期、淋巴结转移均呈负相关,检测血清 lncRNA HAND2-AS1 有助于动态评价宫颈癌进展过程及恶性程度。本研究通过 ROC 曲线分析发现,lncRNA HAND2-AS1 单独诊断宫颈癌具有较好的 AUC,但诊断灵敏度欠佳。近年来,多指标联合检测被越来越广泛应用,能弥补单指标诊断的缺点,大大提高宫颈癌诊断效能<sup>[20-21]</sup>。本研究将 SCC、CA125、lncRNA HAND2-AS1 联合检测用于诊断宫颈癌,结果显示,AUC 由 0.861 升高至 0.912,其灵敏度也较单指标检测有了很大提高。本研究在宫颈癌患者的预后评估方面发现,lncRNA HAND2-AS1 高表达组患者 3 年生存率明显高于 lncRNA HAND2-AS1 低表达组,通过 Cox 单因素分析也证实,lncRNA HAND2-AS1 与宫颈癌患者的预后相关,但 Cox 多因素分析显示 lncRNA HAND2-AS1 并不是影响宫颈癌患者预后的独立风险因素。由于本研究纳入的患者数量有限,所得结论尚有待于大样本、长期随访及其他研究的证实。

综上所述,lncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中低表达,其表达水平与肿瘤长径、肿瘤侵袭深度、FIGO 分期、淋巴结转移相关,检测血清 lncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者的诊断及预后评估方面具有一定应用价值。

### 参考文献

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (En-

- gl), 2022, 135(5):584-590.
- [2] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020; A baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206.
- [3] 黎卓涵, 艾春玲, 马溯阳, 等. 中国宫颈癌筛查影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(14): 3427-3431.
- [4] 李小琴, 宋楠昊, 石永军, 等. 外周血 NLR、PLR、SCC、CA125 和 CYFRA21-1 在早期宫颈鳞癌诊断中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(10): 1302-1305.
- [5] CHEN H X, TIAN X F, LUAN Y J, et al. Highly expressed circ\_0000285 from serum and cervical exfoliated cells as a novel biomarker for the diagnosis of early stage-cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2196344.
- [6] MCCABE E M, RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75:38-48.
- [7] 聂明月, 辛乐, 叶红. 长链非编码 RNA MAL-AT1 在宫颈癌中作用的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(3): 321-324.
- [8] YU L, LI H, LI Z Y, et al. Long Non-Coding RNA HAND2-AS1 inhibits growth and migration of gastric cancer cells through regulating the miR-590-3p/KCNT2 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:3187-3196.
- [9] WEI P T, YANG J, ZHANG D D, et al. lncRNA HAND2-AS1 regulates prostate cancer cell growth through targeting the miR-106a-5p/RBM24 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:4523-4531.
- [10] DONG G L, WANG X R, JIA Y, et al. HAND2-AS1 works as a ceRNA of miR-3118 to suppress proliferation and migration in breast cancer by upregulating PHLPP2 [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8124570.
- [11] DE GEUS V, EWING-GRAHAM P C, DE KONING W, et al. Identifying molecular changes in early cervical cancer samples of patients that developed metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:715077.
- [12] LI T, LAI Y, YUAN J L. The diagnostic accuracy of TCT+HPV-DNA for cervical cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(14):761.
- [13] 马德勇, 董颖, 冯慧, 等. 宫颈/阴道液基细胞学假阴性诊断的影响因素分析[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(8):806-811.
- [14] EUN T J, PERKINS R B. Screening for cervical cancer[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(6): 1063-1078.
- [15] WAN S Q, ZHAO H Q. Analysis of diagnostic and prognostic value of lncRNA MEG3 in cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5):183.
- [16] CAO X L, YAO J, JIA M Q, et al. Serum CCAT2 as a biomarker for adjuvant diagnosis and prognostic prediction of cervical cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):20.
- [17] JING G Y, ZHENG X Z, JI X X. lncRNA HAND2-AS1 overexpression inhibits cancer cell proliferation in hepatocellular carcinoma by downregulating RUNX2 expression [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(4):e23717.
- [18] CHEN S G, XU X M, LU S J, et al. Long non-coding RNA HAND2-AS1 targets glucose metabolism and inhibits cancer cell proliferation in osteosarcoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1323-1329.
- [19] GAO Y, ZOU T, LIANG W T, et al. Long non-coding RNA HAND2-AS1 delays cervical cancer progression via its regulation on the microRNA-21-5p/TIMP3/VEGFA axis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(6):619-633.
- [20] 连晓红, 仝亚娟, 李丽丽. 癌胚抗原、糖类抗原 19-9 和人乳头瘤病毒联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. *癌症进展*, 2023, 21(6):660-662.
- [21] 魏春清, 梅军华, 张志安, 等. 血清 Bmi-1、SCC-Ag 及 HPV-DNA 分型联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(7): 762-765.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-29)