

· 论著 ·

LncRNA HOTAIR在妇科常见恶性肿瘤的预后方面的Meta分析

1. 深圳市南山区妇幼保健院妇科 (广东 深圳 518000)

2. 北京大学深圳医院运动医学科 (广东 深圳 518000)

杨蓓 王霜² 温琴琴² 林进强² 王祥珍¹

【摘要】目的 系统评价lncRNA HOTAIR表达对妇科常见恶性肿瘤预后的潜在价值。**方法** 检索PubMed、Cochran Library、Embase、Web of Science等英文数据库,检索起止时间为建库至2017年08月31日,根据纳入排除标准纳入lncRNA HOTAIR表达和妇科常见肿瘤预后相关的研究,采用NOS进行文献质量评价,用Stata14.0软件对符合条件的所有研究进行Meta分析,计算预后相关指标的HR,并对肿瘤类型以及标本类型进行了亚组分析,最后对纳入文献进行了发表偏倚的评估。**结果** 最终纳入9篇文献,其中病例组636例,对照组458例。lncRNA HOTAIR的合并风险比为HR=2.10, 95%CI: 1.51-2.93(P=0.000)。在肿瘤类型以及标本类型的亚组分析中, lncRNA HOTAIR的高表达均提示与低OS相关。**结论** lncRNA HOTAIR有望成为判断妇科常见恶性肿瘤预后的潜在生物标志物。

【关键词】 lncRNA; HOTAIR; 妇科恶性肿瘤; Meta分析

【中图分类号】 R271.1

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2020.04.024

Prognostic Value of lncRNA HOTAIR for Gynecologic Common Malignant Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

YANG Bei, WANG Shuang, WEN Qin-qin. Department of Gynaecology, Nanshan Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

[Abstract] **Objective** The purpose was to systematically assess the potential role of lncRNA HOTAIR in the prognosis of common gynecologic malignant cancers. **Methods** Literatures of PubMed, Cochran Library, Embase and Web of Science were searched up to 31th, August, 2017. According to the inclusion and exclusion criteria, all studies about lncRNA HOTAIR and the common gynecologic malignant cancers were included and assessed by Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Stata 14.0 was used to analyze the data from the literatures and make subgroup analysis. Finally, the publication bias was assessed for all included studies. **Results** Finally, nine studies were included, covering 636 cases in the experiment group and 458 cases in the control group. LncRNA HOTAIR merger risk ratio was HR=2.10, 95%CI: 1.51-2.93(P=0.000). In the subgroup analysis of tumor type and specimen type, high expression of lncRNA HOTAIR was relative with low OS. **Conclusion** LncRNA HOTAIR was expected to be a potential biomarker for the common gynecologic malignant cancers.

[Key words] lncRNA; HOTAIR; Gynecologic Malignant Cancer; Meta-analysis

宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌是女性生殖系统肿瘤最常见的三大恶性肿瘤,大约占有女性癌症的14%^[1]。在日本,每年大约有10000人死于上述三大恶性肿瘤^[2]。尽管目前治疗手段明显增多,手术治疗、术后的辅助性放疗以及靶向生物治疗已被用于以上恶性肿瘤,但是由于发现较晚、易复发等特点,预后往往不佳。卵巢癌的中位生存率在2年左右,而子宫内膜癌和宫颈癌的中位生存率约为1年^[3-5]。因此,寻找具有早期诊断价值的生物标志物,对于上述三大肿瘤的诊断、治疗及预后显得十分重要。

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸,缺乏一个开放阅读框的非编码RNA^[6]。现有研究表明, lncRNAs中在各类肿瘤的增殖,凋亡,侵袭和转移能力中发挥了重要作用^[7]。HOX转录反义基因RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR)是一个位于染色体12q13.13,总长度约为2337个核苷酸,在翻译区起重要作用的非编码RNA。深度测序和芯片技术的发展,研究表明HOTAIR表达在乳腺癌^[8]、结肠癌^[9]、肝癌^[10]以及宫颈癌^[11]的发生发展中起到了关键的作用。

作者简介: 杨蓓,女,妇产科学,主治医师,主要研究方向: 妇科肿瘤及妇科疾病

通讯作者: 王祥珍

近年来,一些研究发现HOTAIR在宫颈癌^[12]、子宫内膜癌^[13]以及卵巢癌^[14]的预后也起着重要作用。因此本研究的目的是探究lncRNA HOTAIR是否能作为妇科常见恶性肿瘤的新生物标志物。我们采用Meta分析来描述HOTAIR表达量与妇科三大肿瘤预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 从PubMed、Cochran Library、Embase、Web of Science等英文数据库检索相关文献。检索文献时间为各个数据库建库至2017-08-31。英文检索词则以“lncRNA HOTAIR, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, prognosis”为关键词或主题词。对检索到相关文献的摘要进行详细了解,以进一步查找可能符合纳入标准的文献。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)英文文献;(2)明确宫颈癌诊断(术后病理证实);(3)涉及lncRNA HOTAIR与宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌的。

排除标准:(1)读者来信、会议等非正式文献;(2)缺乏关键数据或生存曲线信息不全;(3)病例来源不明的;(4)病理诊断标准不明确;(5)重复报告;(6)合并其他癌症的。

1.3 文献筛选及数据提取 由2位研究人员按照表1独立提取重要资料,包括作者、出版年份、国家、肿瘤类型、样本类型、肿瘤分期、标本数、检测方法、cut-off值以及Newcastle-Ottawa Scale(NOS)。对于文献中只提供生存曲线而未提供HR以及95%CI的,使用Engauge Digitizer软件提取对应数据后,经转换后纳入研究。

1.4 文献质量评估 本研究采用NOS量表对纳入的相关文献进行文献质量评估。

1.5 统计学方法 每篇文献中lncRNA与宫颈癌患者预后的相关性都采用HR和95%CI进行评估。HR的异质性是由Cochran Q检验和Hihhin's的I²统计评估。当 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,异质性被认为具有统计学意义。为了评估预测lncRNA HOTAIR的表达与生存率之间的关系,固定效应或随机效应模型将被用于计算HR。固定效应模型(Mantel-Haenszel检验)被应用在没有研究间的异质性的($P \geq 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$),而随机效应模型(Der Simonian和Laird法)被应用于能观察到显著的异质性的($P < 0.05$ 或采用 $I^2 > 50\%$)。本研究使用Stata 14.0对从相关文献中提取的数据进行相关分析以及用于构建森林图。纳入的相关文献之间存在潜在的发表偏倚用Begg's漏斗图和Egger偏倚评估指标测试。 $P < 0.05$ 被认为有统计学上的显著差异。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初次通过电子图书馆检索获得相关文献153篇,排除重复发表文献48篇,以及排除不符合纳入排除标准的96篇,最终纳入9篇研究^[12-20],其中宫颈癌文献5篇,子宫内膜癌和卵巢癌的各2篇,见图1。

2.2 纳入文献的基本信息及文献质量评估

为了探究三大妇科肿瘤总体生存率(overall survival, OS)与lncRNA HOTAIR表达量的关系,本研究共纳入9篇相关文献,样本量共计1094例,其中病例组636例,对照组458例。纳入的研究中8篇采用qRT-PCR进行lncRNA HOTAIR表达量的检测,1篇采用

表1 文献基本信息特征与质量评估

纳入研究	国家	癌症类型	样本类型	肿瘤分期	例数(病例/对照)	检测方法	Cut-off值	NOS	HR
Li等 ^[15] 2014	中国	宫颈癌	血液	I-IV	118(68/40)	QRT-PCR	未提供	8分	3.15(1.44,6.89)
Huang等 ^[12] 2014	中国	宫颈癌	组织	IbI-IIIb	218(109/109)	QRT-PCR	中位数	8分	2.86(1.26,6.49)
Kim等 ^[16] 2014	韩国	宫颈癌	组织	I-IV	111(89/22)	QRT-PCR	30-fold	7分	1.44(0.63,5.37)
Sun等 ^[17] 2016	中国	宫颈癌	血液	I-IV	59(49/10)	QRT-PCR	未提供	8分	0.36(0.07,1.83)
Lee等 ^[18] 2016	韩国	宫颈癌	血液	I-III	155(93/62)	QRT-PCR	未提供	8分	1.09(0.08,15.78)
He等 ^[19] 2014	中国	子宫内膜癌	组织	I-IV	145(62/83)	ISH	SI score of 6	7分	4.31(1.12,16.64)
Luczak等 ^[13] 2016	波兰	子宫内膜癌	组织	I-IV	156(100/56)	QRT-PCR	未提供	7分	5.78(0,+∞)
Qiu等 ^[20] 2014	中国	卵巢癌	组织	I-IV	64(32/32)	QRT-PCR	中位数	8分	1.87(1.04,5.31)
Qiu等 ^[14] 2015	中国	卵巢癌	组织	I-IV	68(34/34)	QRT-PCR	中位数	7分	1.90(1.01,3.56)

注:定量实时聚合酶链锁反应(Quantitative real time polymerase chain reaction, QRT-PCR);纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS);风险比(hazard ratio, HR);Cut-off值,截止值;原位杂交(In Situ Hybridization, ISH)。

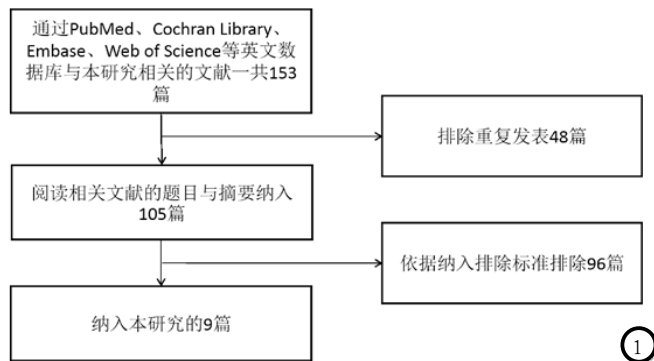


图1 文献筛选流程

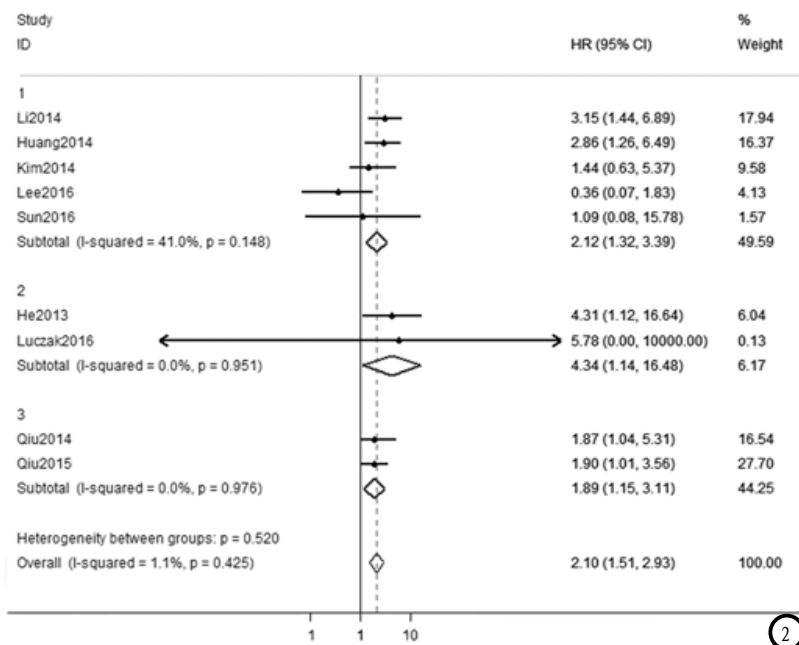


图2 lncRNA HOTAIR的高表达与三大妇科常见肿瘤患者OS关系的森林图

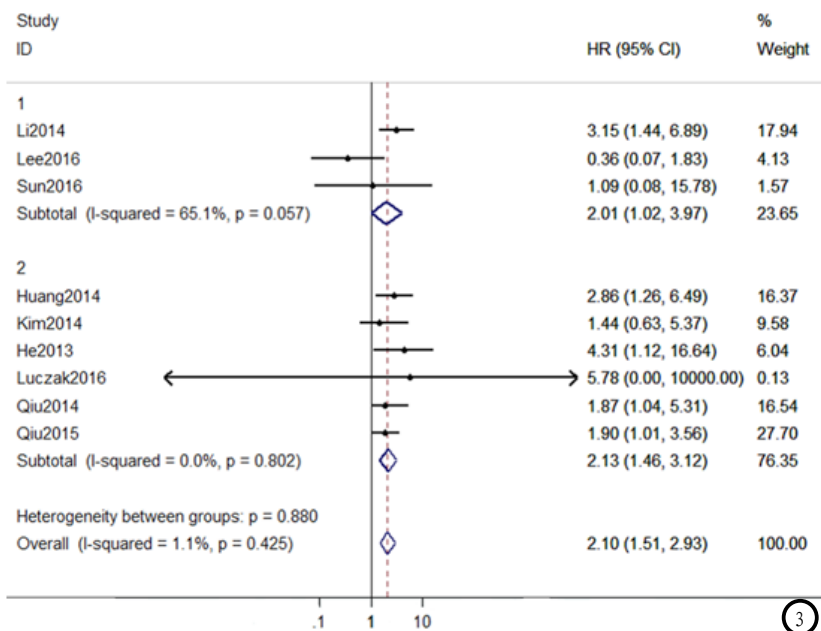


图3 lncRNA HOTAIR的高表达与样本类型OS关系的森林图

原位杂交(In Situ Hybridization, ISH)进行检测。对所有纳入的文献进行NOS评分,结果显示,9个研究均为高质量文献(评分 ≥ 10),纳入文献的基本特征详见表1。

2.3 异质性检验 如图1所示,纳入本研究的9个研究总体异质性不高($I^2=1.1\%$, $P=42.5\%$),因此本研究采用固定模型分析风险比(hazard ratio, HR)和95%的置信区间(confidence interval, CI)。在亚组分析中,宫颈癌、子宫内膜癌以及卵巢癌等研究的异质性均不高,分别为($I^2=41\%$, $P=14.8\%$), ($I^2=0.0\%$, $P=95.1\%$), ($I^2=0.0\%$, $P=97.5\%$),因此全部采用固定模型分析HR和95%CI。

2.4 Meta结果分析 如图2所示,最终的Meta结果显示合成风险比为HR=2.10, 95%CI: 1.51~2.93 ($P=0.000$),上述结果提示lncRNA HOTAIR高表达的肿瘤患者总体OS较低。同时在亚组分析中,我们发现lncRNA HOTAIR的高表达与妇科三大肿瘤较差的OS均有明显的统计学意义。其中宫颈癌的风险比为HR=2.12, 95%CI: 1.32~3.39 ($P=0.002$),子宫内膜癌的风险比为HR=4.34, 95%CI: 1.14~16.48 ($P=0.031$),宫颈癌的风险比为HR=1.89, 95%CI: 1.15~3.11 ($P=0.012$)。此外,样本类型的亚组分析结果(图3)显示,血液和组织标本测的HOTAIR表达量与肿瘤患者OS之间有统计学意义($P<0.05$)。但相比较而言,组织标本测的HOTAIR表达量(HR=2.13, 95%CI: 1.46~3.12, $P=0.000$)略优于血液标本测得表达量(HR=2.01, 95%CI: 1.02~3.97, $P=0.045$)。

2.5 发表偏倚 本研究采用Begg's漏斗图和Egger偏倚评估指标测试检验纳入文献潜在的发表偏倚。由图4可知,纳入文献基本对称,Egger's检验 $P=0.542$,不存在发表偏倚。但由于本

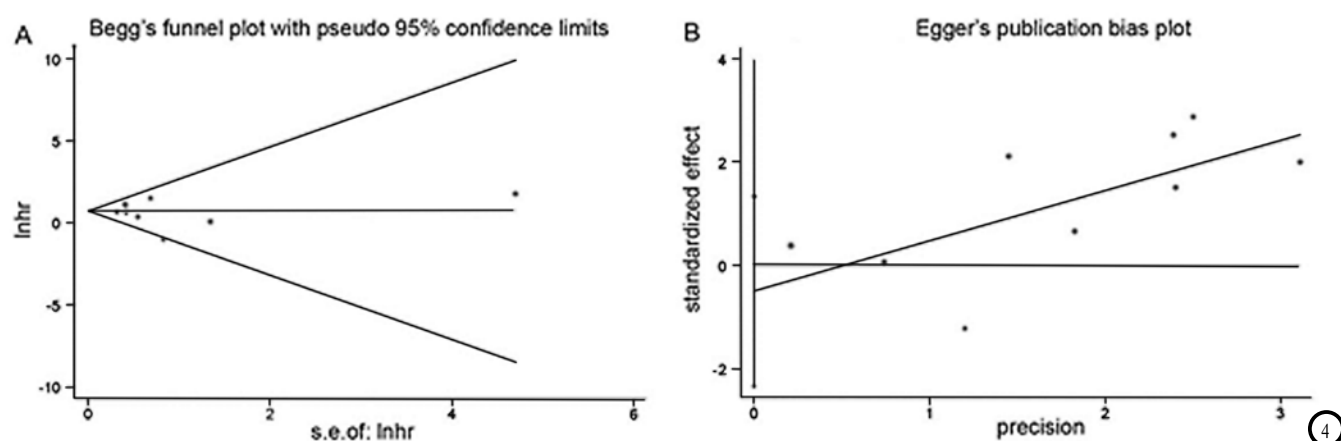


图4 纳入文献的漏斗图和egger's图

研究纳入的文献低于10篇,发表偏倚的效能降低。

3 讨论

近年来,越来越多的lncRNA被证明在肿瘤基因表达,染色体重塑以及代谢过程中起着十分重要的作用,这或许暗示这些分子可能为提高临床诊断和治疗肿瘤提供精确而有价值的信息^[21]。进一步的研究发现,一些lncRNAs已被证明能够在患者体液中被检测到,从而来达到肿瘤的诊断、治疗及预后,包括PCA3, HOTAIR, HULC, MALAT1、H19、LINC00152, UCA1等等^[22]。其中,PCA3更是因其在前列腺癌诊断上具有比前列腺特异性抗原(PSA)更好的敏感性和特异性,已被美国FDA正式批准用于前列腺癌的诊断^[23]。

HOTAIR是目前研究较为热门且研究相对较为透彻的一个lncRNA。它于2007年首次被霍华德报道,是由位于染色体12q13.13上的HOXC基因簇转录而来^[24]。现有研究表明,HOTAIR的异常表达可以影响多种癌症的发生发展。在乳腺癌中,HOTAIR的高表达与较差的预后相关。此外,高表达的HOTAIR可以通过诱导PRC2重新靶向结合和影响H3 K27的甲基化,从而增加癌症侵袭和远处转移的能力^[25]。在胃癌上,endo等人发现,HOTAIR在胃癌上呈高表达,且与肿瘤的侵袭、转移以及预后相关^[26]。

作为妇科常见的三大恶性肿瘤,宫颈癌仍是目前妇科最常见的恶性肿瘤,而卵巢癌则是目前最致命的妇科恶性肿瘤。尽管目前关于三大肿瘤的治疗手段较多,但由于发现晚,预后差的特点,预后往往较差。因此,寻找一种能够早期诊断且能够用于判断预后的生物标志物是十分重要的。HOTAIR作为在三大肿瘤中

研究相对较多的lncRNA,其作为潜在的预后生物标志物可能较大。目前发表的文献结果参差不齐,有一定的差距,有的甚至无明显的统计学意义,因此本研究采用Meta分析,重点研究HOTAIR与三大肿瘤OS之间的联系。最终的Meta结果发现HOTAIR的高表达往往提示较差的总体生存率,且在三大肿瘤均具有统计学意义。此外,在样本类型的亚组分析中,血液和组织标本测的HOTAIR表达量与肿瘤患者OS之间有统计学意义($P < 0.05$)。尽管结果提示组织标本略优于血液标本,但考虑操作的可行性,简便性,通过采集血液本来预测肿瘤患者的预后,似乎更为简单可行。

本研究虽然严格按照纳入标准和排除标准纳入研究文献,并且没有出现发表偏倚,但仍然存在一下问题:1)部分HR不能直接从研究中获取,只能通过生存曲线提取数据得到HR;2)不同研究的文献质量存在差异,这可能导致偏倚;3)不同研究的术后治疗可能不同,影响不同的OS;4)本研究仅仅纳入了英文文献,这可能存在发表偏倚。

综上所述,在妇科常见恶性肿瘤中,子宫内膜癌和宫颈癌分列第一、第二位^[27-28],lncRNA HOTAIR高表达与肿瘤患者的低OS存在一定的相关性,有望成为判断妇科常见恶性肿瘤预后的潜在生物标志物。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012. (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- [2] Hasegawa K, Kagabu M, Mizuno M, et al. Phase II basket trial of perifosine monotherapy for recurrent gynecologic cancer with or without PIK3CA mutations [J]. Invest New Drugs, 2017.

- [3] Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Update of randomized trials in recurrent disease [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 Suppl 8 (viii61–viii64).
- [4] Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: a review of North American trials [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(7): 905–916.
- [5] Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, et al. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(2): e59–66.
- [6] Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7(168).
- [7] Cai B, Song XQ, Cai JP, et al. HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA [J]. *Neoplasma*, 2014, 61(4): 379–391.
- [8] Ding W, Ren J, Ren H, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR Modulates MiR-206-mediated Bcl-w Signaling to Facilitate Cell Proliferation in Breast Cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17261.
- [9] Tang L, Shen H, Li X, et al. MiR-125a-5p decreases after long non-coding RNA HOTAIR knockdown to promote cancer cell apoptosis by releasing caspase 2 [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(e2137).
- [10] Yang L, Zhang X, Li H, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates autophagy by upregulating ATG3 and ATG7 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(8): 2605–2612.
- [11] Ji F, Wuerkenbieke D, He Y, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR: An Oncogene in Human Cervical Cancer Interacting with MicroRNA-17-5p [J]. *Oncol Res*, 2017.
- [12] Huang L, Liao LM, Liu AW, et al. Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(4): 717–723.
- [13] Luczak A, Supernat A, Lapinska-Szumczyk S, et al. HOTAIR in relation to epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells in molecular subtypes of endometrial cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2016, 31(3): e245–251.
- [14] Qiu JJ, Wang Y, Ding JX, et al. The long non-coding RNA HOTAIR promotes the proliferation of serous ovarian cancer cells through the regulation of cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 333(2): 238–248.
- [15] Li J, Wang Y, Yu J, et al. A high level of circulating HOTAIR is associated with progression and poor prognosis of cervical cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1661–1665.
- [16] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 521–530.
- [17] Sun J, Chu H, Ji J, et al. Long non-coding RNA HOTAIR modulates HLA-G expression by absorbing miR-148a in human cervical cancer [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 943–952.
- [18] Lee M, Kim HJ, Kim SW, et al. The long non-coding RNA HOTAIR increases tumour growth and invasion in cervical cancer by targeting the Notch pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44558–44571.
- [19] He X, Bao W, Li X, et al. The long non-coding RNA HOTAIR is upregulated in endometrial carcinoma and correlates with poor prognosis [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2): 325–332.
- [20] Qiu JJ, Lin YY, Ye LC, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 121–128.
- [21] Shi X, Sun M, Liu H, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases [J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159–166.
- [22] Bolha L, Ravník-Glavac M, Glavac D. Long Noncoding RNAs as Biomarkers in Cancer [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017(7243968).
- [23] Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2014, 26(3): 259–264.
- [24] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311–1323.
- [25] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071–1076.
- [26] Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77070.
- [27] 唐国亮, 乌兰娜, 李瑞珍. 年轻宫颈癌临床分析 [J]. *罕见疾病杂志*, 2014, 21(6):1–4.
- [28] 杨将, 李环, 张巍颖, 等. Pipelle子宫内膜采集器在诊断子宫内膜病变中的临床价值分析 [J]. *罕见疾病杂志*, 2016, 23(2):24–26.

【收稿日期】2019-01-25

《罕见疾病杂志》稿约要求

《罕见疾病杂志》是国内惟一公开出版全面、集中、系统地反映我国罕见病少见病理论和临床研究状况的国家级专业性学术期刊，由卫生部主管，中华医院管理学会、深圳市卫生局和北京大学深圳临床医学院（深圳市中心医院）主办承办，主要刊载有关罕见疾病的理论研究、诊断与治疗等方面论文，内容涉及西医、中医、中西医结合各领域，内、外、妇、儿等临床各学科。

本刊欢迎下列稿件：

①国内外首例报道：为本刊的重要栏目之一，原则上每期介绍 1 例，主要指国内或国内外尚未报道的病例，要求结论准确，资料完整、依据确凿并附有文献检索资料。撰稿形式同论著。

（下转第 105 页）