

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.005
文章编号: 1005-8982 (2022) 21-0024-07

子宫和子宫颈肿瘤专题·论著

LncRNA XIST 在子宫内膜癌组织中的表达 及其靶向 microRNA-101-3p 对癌细胞 生物行为学的影响*

邢莹, 余姝婷, 朱小利

(南通市妇幼保健院 妇产科, 江苏 南通 226000)

摘要: 目的 探究lncRNA XIST在子宫内膜癌组织中的表达及其靶向microRNA-101-3p(miR-101-3p)对癌细胞生物行为学的影响。**方法** 选取2019年7月—2021年7月南通市妇幼保健院82例手术切除且术后病理确诊的子宫内膜癌患者的癌组织及癌旁正常子宫内膜组织标本。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测子宫内膜组织lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA的相对表达量;比较不同因素间lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA的差异;取Ishikawa细胞随机分为对照组(C组)、空质粒组(NC组)、lncRNA XIST表达抑制组(sh-XIST组),其中NC组和sh-XIST组分别转染空载质粒与plko-lncRNA XIST-shRNA,C组不进行任何处理;CCK-8法检测细胞增殖活性;划痕实验检测细胞迁移能力;Transwell小室实验检测细胞侵袭能力;双荧光素酶报告基因观察lncRNA XIST与miR-101-3p的靶向性。**结果** 子宫内膜癌组织中lncRNA XIST mRNA相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$),miR-101-3p mRNA相对表达量低于癌旁组织($P < 0.05$)。不同TNM分期和淋巴结是否转移患者的lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C组、NC组、sh-XIST组在不同时间点Ishikawa细胞增殖活性的比较采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的Ishikawa细胞增殖活性有差异($P < 0.05$);②3组的Ishikawa细胞增殖活性有差异($P < 0.05$);③3组的Ishikawa细胞增殖活性变化趋势有差异($P < 0.05$)。sh-XIST组细胞迁移率低于C组和NC组($P < 0.05$)。sh-XIST组侵袭个数少于C组和NC组($P < 0.05$)。双荧光素酶报告基因显示,lncRNA XIST可以靶向作用于miR-101-3p。**结论** lncRNA XIST和miR-101-3p mRNA在子宫内膜癌组织中异常高表达,并且在不同TNM分期及是否淋巴结转移患者子宫内膜癌组织中的表达有差异。抑制Ishikawa细胞中lncRNA XIST的表达可以抑制癌细胞的恶性细胞生物学行为,其机制可能与靶向调控miR-101-3p有关。

关键词: 子宫内膜癌;长链非编码mRNA;增殖;侵袭;迁移

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

Expression of lncRNA XIST in endometrial carcinoma and effect of targeting microRNA-101-3p on biological behavior of cancer cells*

Ying Xing, Shu-ting Yu, Xiao-li Zhu

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nantong Maternal and Child Health Hospital,
Nantong, Jiangsu 226000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of lncRNA XIST in endometrial carcinoma and the effect of targeting microRNA-101-3p(miR-101-3p) on the biological behavior of cancer cells. **Methods** The cancer tissues of 82 patients with endometrial cancer and matched normal endometrial tissues adjacent to the cancer were taken

收稿日期: 2022-03-05

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20181215)

[通信作者] 朱小利, E-mail: 975474974@qq.com; Tel: 13814602827

from gynecological surgery in our hospital from July 2019 to July 2021. The expression of lncRNA Xist was detected by real-time fluorescence quantitative PCR, and the correlation between the expression of lncRNA Xist and clinicopathological parameters was analyzed. Ishikawa cells were randomly divided into control group (C group), empty plasmid group (NC group), and lncRNA Xist expression inhibition group (sh XIST group). NC group and sh XIST group were transfected with empty plasmid and plko lncRNA XIST shRNA respectively, and C group was not treated. Cell proliferation activity was detected by CCK-8. The cell migration ability was detected by scratch test. The invasion ability of cells was detected by Transwell chamber experiment. The targeting of lncRNA XIST and miR-101-3p was observed by double luciferase reporter gene. **Results** The expression of lncRNA XIST and miR-101-3p in endometrial carcinoma was higher than that in adjacent tissues, and the expression of lncRNA XIST and miR-101-3p was related to TNM stage and lymphatic metastasis (all $P < 0.05$). The cell proliferation activity, cell migration rate, and the number of invasions of sh XIST group were lower than those of group C and NC ($P < 0.05$). The comparison of Ishikawa cell proliferation activity among C group, NC group, and sh XIST group at different time points showed: (1) The proliferation activity of Ishikawa cells at different time points was different ($P < 0.05$); (2) The proliferation activity of Ishikawa cells in the three groups was different ($P < 0.05$); (3) The change trend of Ishikawa cell proliferation activity in the three groups was different ($P < 0.05$). The double luciferase reporter gene showed that lncRNA XIST could target miR-101-3p. **Conclusion** lncRNA XIST and miR-101-3p are highly expressed in human endometrial carcinoma, and it is related to TNM stage and lymphatic metastasis. Inhibiting lncRNA XIST in Ishikawa cells can inhibit the malignant cell biological behavior of cancer cells, and its mechanism may be related to the targeted regulation of miR-101-3p.

Keywords: endometrial neoplasms; long chain noncoding mRNA; proliferation; invasion; metastasis

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 是一种发生于子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 多发于围绝经期与绝经后的女性, 致死率仅次于宫颈癌和卵巢癌^[1]。长链非编码 RNA (lncRNA) 属于非编码 RNA, 其长度 >200 个核苷酸, 同其他非编码 RNA 一样, lncRNA 也不能编码蛋白质^[2]。lncRNA 在机体病理、生理过程中扮演着重要角色, 有研究^[3-4]显示, lncRNA 在肿瘤的发生、发展中也起着重要作用。lncRNA XIST 是染色体 Xq13.2 的转录产物, 存在于 X 染色体中心的无活性区域, 与 X 染色体的相关基因激活有关^[5]。既往研究^[6]发现, lncRNA XIST 参与乳腺癌、肝癌、肺癌等多种类型肿瘤的发展。MicroRNA 也属于非编码 RNA 的一种, 其中 microRNA-101-3p (miR-101-3p) 属于 miR-101 家族成员, 在乳腺癌细胞的侵袭、迁移中有重要作用^[7]。有研究^[8]发现, miR-101-3p 可以靶向调控 EZH2 诱导 EC 细胞发生自噬。此外, lncRNA XIST 还可以通过调节 miR-101-3p 影响乳腺癌和卵巢癌细胞的增殖、迁移^[9]。本研究旨在探究 lncRNA XIST 在 EC 组织中的表达及其靶向 miR-101-3p 对癌细胞生物行为学的影响, 以为 EC 的治疗靶点提供实验依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 7 月—2021 年 7 月南通市妇幼保健院收治的 82 例手术切除且经术后病理确诊的子宫内膜癌患者的癌组织与癌旁正常子宫内膜组织标本 (与手术切缘的距离 > 3 cm)。患者术前均未接受过化疗与放疗。本研究经医院医学伦理委员会审批, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 材料

1.2.1 细胞系 人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa、HEC-1A、RL-952 与正常人子宫内膜细胞系购自江西南昌综合细胞库。

1.2.2 仪器与试剂 HBS-ScanY 全波长酶标分析仪购自南京德铁实验设备有限公司, BX43 生物学显微镜购自日本奥林巴斯公司, Hifair[®] III One Step RT-qPCR SYBR Green Kit (货号: 11143ES50) 购自上海翌圣生物科技股份有限公司, CCK-8 试剂盒 (货号: EM1859) 购自武汉菲恩生物科技有限公司, Lipofectamine[™] 3000 转染试剂 (货号: L3000015) 购自江西赣宣科仪生物有限公司, Renilla-Firefly Luciferase Dual Assay Kit 双荧光素酶试剂盒 (货号: HY-K-1013) 购自美国 MCE 公司, Transwell 小室 (货号: 3472) 购自美国康宁公司。

1.3 方法

1.3.1 子宫内膜癌组织与癌旁组织 lncRNA XIST 和 miR-101-3p mRNA 相对表达量检测 采用 TRIzol 法提取子宫内膜癌组织与癌旁组织总 RNA。采用一步法试剂盒进行逆转录, 并进行 qRT-PCR 反应, 反应体系: 模板 RNA+上游引物+下游引物+无菌水+2×Hifair® III SG Buffer+ Hifair® UH III Enzymes+Hifair® 50×High Rox, 反应条件: 42℃ 逆转录 10 min, 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 扩增反应 10 s, 60℃ 扩增反应 30 s, 共 40 次循环。lncRNA XIST 正向引物: 5'-GTAACATAGACCATGAC-3', 反向引物: 5'-TACCTAGACATTGACAT-3', 引物长度 102 bp; miR-101-3p 正向引物: 5'-CCGATACATAGGACAA-3', 反向引物: 5'-TGGACATTTGACCAT-3', 引物长度 81 bp; 以 U6 作为内参基因, 根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.3.2 细胞系 lncRNA XIST 相对表达量检测 常规复苏处理 Ishikawa、HEC-1A、RL-952 与正常人子宫内膜细胞后传代培养, 采用 TRIzol 法提取总 RNA。采用一步法试剂盒进行逆转录, 并进行 qRT-PCR 反应, 反应体系: 模板 RNA+上游引物+下游引物+无菌水+2×Hifair® III SG Buffer+ Hifair® UH III Enzymes+Hifair® 50×High Rox, 反应条件: 42℃ 逆转录 10 min, 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 扩增反应 10 s, 60℃ 扩增反应 30 s, 共 40 次循环。lncRNA XIST 引物序列正向引物: 5'-GTAACATAGACCATGAC-3', 反向引物: 5'-TACCTAGACATTGACAT-3', 引物长度 102 bp, 以 U6 作为内参基因, 根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.3.3 细胞培养分组及转染 根据 1.3.2 中结果, 选取 lncRNA XIST mRNA 相对表达量高的人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 进行后续实验。待 Ishikawa 细胞生长至对数生长期时, 接种于 6 孔板, 接种密度为 2×10^6 个/孔。简单随机分为对照组 (C 组)、空质粒组 (NC 组)、lncRNA XIST 表达抑制组 (sh-XIST 组), 其中 NC 组和 sh-XIST 组分别转染空载质粒与 plko-lncRNA XIST-shRNA, C 组不进行任何处理。转染后细胞放置在二氧化碳培养箱中 (37℃、湿度 60%、5%CO₂) 继续培养 48 h, 于荧光显微镜下观察转染结果, 转染率 ≥ 80% 即视为转染成功。转染率 = 转染成功细胞总数/细胞总数 × 100%。

1.3.4 CCK-8 法检测各组 Ishikawa 细胞增殖活性 收集 1.3.2 中稳定转染的各组细胞接种在 96 孔板中, 接种密度为 1×10^5 个/孔, 继续培养, 分别在 12 h、24 h、48 h 时向各孔滴加 10 μL CCK-8 溶液, 每组设置 3 个复孔, 放置二氧化碳培养箱中继续培养 2 h, 采用酶标仪检测各组细胞在 450 nm 波长处的光密度 (OD) 值, 根据 OD 值绘制细胞活性曲线。

1.3.5 划痕实验检测各组 Ishikawa 细胞迁移能力 收集 1.3.2 中稳定转染的各组细胞接种于 6 孔板中, 接种密度为 2×10^5 个/孔, 继续培养 12 h。用 10 μL 移液枪枪头垂直 6 孔板表面做连续直线型划痕, 用不含血清的 DMEM 培养基洗去因划痕操作而脱落的细胞, 每组设置 3 个复孔, 放回培养箱继续培养 24 h。分别记录初始划痕的宽度 (T₀) 和 24 h 的划痕宽度 (T₂₄), 计算划痕愈合率以代表细胞的迁移能力。划痕迁移率 = $(T_0 - T_{24}) / T_0 \times 100\%$ 。

1.3.6 Transwell 小室实验检测各组 Ishikawa 细胞侵袭能力 取 1.3.2 中稳定转染的各组细胞, 弃去培养基换成无血清的 DMEM 培养基饥饿培养 24 h, 再将细胞吹打重悬并计数。取出事先准备好的 Transwell 小室 (已用 Matrigel 胶预铺在小室的上室面), 在上室中每孔加入 200 μL (含有 1×10^5 个细胞) 的重悬细胞液, 培养板中每孔加入 600 μL 含 10% FBS 的 DMEM 培养基, 每组设置 3 个复孔, 在培养箱中培养 24 h, 用 PBS 清洗小室, 用棉拭子将上室面未穿膜的细胞除去, 用 0.1% 的结晶紫染色后用 PBS 冲洗干净, 置于显微镜下观察细胞穿膜情况并计数。

1.3.7 双荧光素酶报告基因验证 lncRNA XIST 与 miR-101-3p 的靶向性 Target Scan 数据库显示 lncRNA XIST 与 miR-101-3p 核苷酸存在结合位点, 根据 lncRNA XIST 与 miR-101-3p-3'-UTR 结合位点的预测结果, 用 Lipofectamine™ 3000 将野生型 miR-101-3p 质粒 (miR-101-3p-WT) 与突变型 miR-101-3p 质粒 (miR-101-3p-MT) 分别与 lncRNA XIST-mimics、lncRNA XIST-mimics-NC 共转染于 Ishikawa 细胞, 分别为 lncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-WT 组、lncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-MT 组、lncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-WT 组、lncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-MT 组。转染后 24 h, 用 PBS 洗涤细胞, 并加入 250 μL RIPA 裂解液, 待充分裂解后采用双荧光素酶检测试剂盒检测荧光强度 A 与 B, 以 A/B 来表示荧光素

酶的相对活性。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用方差分析, 两组比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子宫内膜癌组织和癌旁组织 lncRNA XIST 和 miR-101-3p mRNA 相对表达量的比较

子宫内膜癌组织和癌旁组织 lncRNA XIST mRNA 相对表达量分别为 (1.87 ± 0.20) 和 (0.91 ± 0.11) , 经 t 检验, 差异具有统计学意义 ($t=2.817$, $P=0.048$), 子宫内膜癌组织 lncRNA XIST mRNA 相对表达量高于癌旁组织。子宫内膜癌组织和癌旁组织的 miR-101-3p mRNA 相对表达量分别为 (0.21 ± 0.06) 和 (0.58 ± 0.19) , 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=3.216$, $P=0.032$), 子宫内膜癌组织 miR-101-3p mRNA 相对表达量低于癌旁组织。

2.2 不同临床病理特征患者子宫内膜癌组织 lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA 相对表达量的比较

不同临床病理特征患者子宫内膜癌组织 lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA 相对表达量的比较见表 1、2。不同 TNM 分期和淋巴结是否转移患者的 lncRNA XIST、miR-101-3p mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 不同子宫内膜癌细胞系中 lncRNA XIST mRNA 相对表达量的比较

人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa、HEC-1A、RL-952 及正常人子宫内膜细胞系的 lncRNA XIST mRNA 相对表达量分别为 (2.02 ± 0.11) 、 (1.21 ± 0.10) 、 (1.32 ± 0.23) 和 (0.19 ± 0.04) , 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=89.091$, $P=0.000$); 人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 的 lncRNA XIST mRNA 相对表达量高于其他各细胞系 ($P < 0.05$)。

2.4 NC 组与 sh-XIST 组细胞转染成功

NC 组与 sh-XIST 组细胞转染率均 $\geq 80\%$, 转染成功。见图 1。

2.5 各组 Ishikawa 细胞增殖活性的比较

C 组、NC 组、sh-XIST 组不同时间点 Ishikawa

表 1 不同临床病理特征患者子宫内膜癌组织 lncRNA XIST mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	lncRNA XIST mRNA	t / F 值	P 值
年龄				
≥ 50 岁	69	1.71 ± 0.28	0.691	0.493
< 50 岁	13	1.67 ± 0.13		
TNM 分期				
I、II	66	1.54 ± 0.21	4.602	0.013
III	12	1.70 ± 0.17		
IV	3	1.77 ± 0.16		
肿瘤大小				
≥ 2 cm	24	1.69 ± 0.20	0.838	0.405
< 2 cm	58	1.72 ± 0.12		
淋巴结转移				
是	11	1.73 ± 0.25	2.730	0.008
否	71	1.61 ± 0.11		

表 2 不同临床病理特征患者子宫内膜癌组织 miR-101-3p mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	miR-101-3p mRNA	t / F 值	P 值
年龄				
≥ 45 岁	45	0.50 ± 0.11	1.174	0.132
< 45 岁	37	0.51 ± 0.14		
TNM 分期				
I、II	66	0.58 ± 0.15	3.988	0.022
III	12	0.48 ± 0.13		
IV	3	0.41 ± 0.10		
肿瘤大小				
≥ 2 cm	24	0.51 ± 0.19	0.507	0.614
< 2 cm	58	0.53 ± 0.15		
淋巴结转移				
是	11	0.43 ± 0.11	3.784	0.000
否	71	0.57 ± 0.14		

细胞增殖活性比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的细胞增殖活性有差异 ($F=6.182$, $P=0.002$); ②C 组、NC 组、sh-XIST 组的细胞增殖活性有差异 ($F=5.071$, $P=0.001$), sh-XIST 组与 C 组和 NC 组比较, 细胞增殖活性均较低 ($P < 0.05$); ③C 组、NC 组、sh-XIST 组的细胞增殖活性变化趋势有差异 ($F=3.174$, $P=0.000$)。见表 3 和图 2。

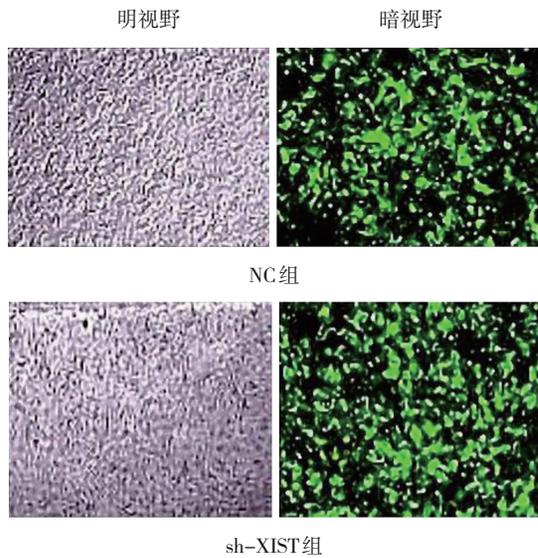


图 1 两组转染 Ishikawa 细胞荧光图 (×50)

2.6 各组 Ishikawa 细胞迁移能力的比较

C 组、NC 组、sh-XIST 组 Ishikawa 细胞 24 h 的划痕迁移率分别为 (58.17 ± 1.15) %、(54.51 ± 1.82) %、(23.11 ± 1.07) %，3 组比较，经方差分析，差异有统计学意义 ($F = 578.366$, $P = 0.000$)，

表 3 不同时间点各组 Ishikawa 细胞增殖活性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	12 h	24 h	48 h
C 组	0.55 ± 0.05	1.17 ± 0.11	1.41 ± 0.15
NC 组	0.52 ± 0.06	1.13 ± 0.09	1.45 ± 0.14
sh-XIST 组	0.41 ± 0.05 ^{①②}	0.68 ± 0.07 ^{①②}	0.81 ± 0.10 ^{①②}

注：①与 C 组比较, $P < 0.05$; ②与 NC 组比较, $P < 0.05$ 。

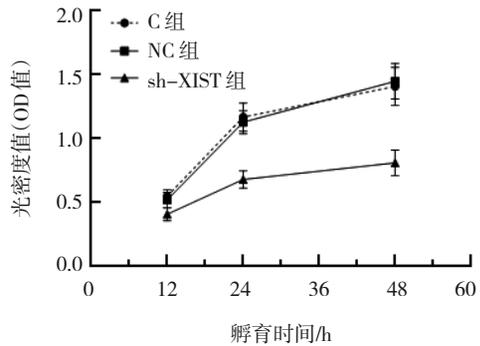


图 2 各组细胞不同时间点的细胞增殖活性

sh-XIST 组低于 C 组和 NC 组 ($P < 0.05$)。见图 3。

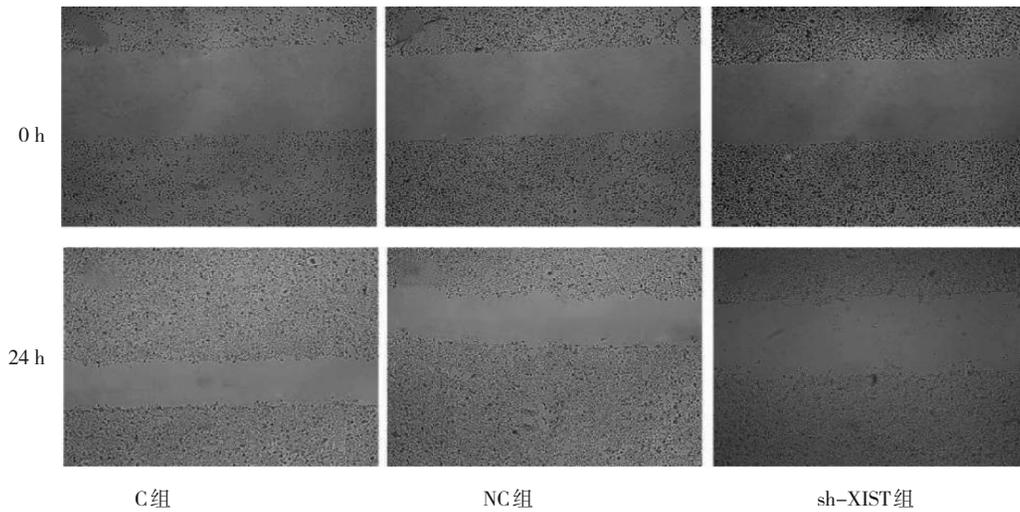


图 3 各组 shikawa 细胞迁移能力 (×20)

2.7 各组 Ishikawa 细胞侵袭能力的比较

C 组、NC 组、sh-XIST 组的入侵细胞分别为 (637.50 ± 60.10) 个、(602.30 ± 61.50) 个、(187.20 ± 33.10) 个，3 组比较，经方差分析，差异有统计学意义 ($F = 66.488$, $P = 0.000$)，sh-XIST 组少于 C 组和 NC 组 ($P < 0.05$)。见图 4。

2.8 双荧光素酶活性检测 lncRNA XIST 与 miR-101-3p 的靶向性

Targetscan (<http://www.targetscan.org/>) 网站预测结果显示，lncRNA XIST 与 miR-101-3p 基因序列存在结合位点，见图 5。双荧光素酶报告基因结果显示，lncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-WT 组、

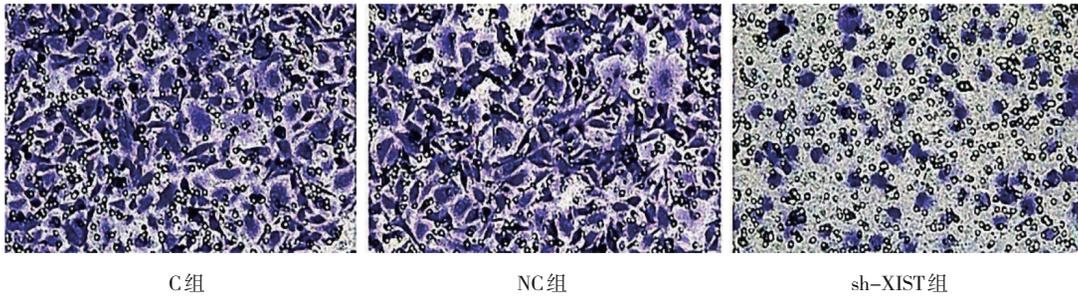
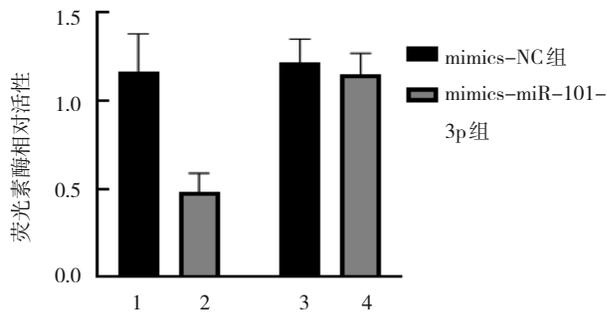


图 4 各组 Ishikawa 细胞侵袭能力 (×40)

lncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-WT 组、lncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-MT 组、lncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-MT 组的荧光素酶活性分别为 (1.17 ± 0.21)、(0.48 ± 0.11)、(1.22 ± 0.13)、(1.15 ± 0.12), 各组比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=16.919, P=0.001$), mimics-NC 组 miR-101-3p-WT 高于 mimics-miR-101-3p 组 miR-101-3p-WT ($P < 0.05$)。见图 6。

miR-101-3p-3' UTR-WT	5'-UCCAGCCACUAGACCAAU G-3'
lncRNA XIST	3'-CUAACACACGGCCUGGUUA-5'
miR-101-3p-3' UTR-MT	5'-UCGGUGACUUAUCAAGCAG

图 5 lncRNA XIST 的靶基因预测



1: LncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-WT 组; 2: LncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-WT 组; 3: LncRNA XIST-mimics-NC-miR-101-3p-MT 组; 4: LncRNA XIST-mimics-miR-101-3p-MT 组。

图 6 各组荧光素酶相对活性比较

3 讨论

EC 是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 多发于绝经后女性, 但近年来随着人们生活方式的不断改变, EC 的发病群体逐渐年轻化, 发病率也逐年上升^[10]。由于 EC 的高发病率与致死率, 导致

女性生命健康受到极大威胁。虽然治疗 EC 医疗技术在不断提高, 但 EC 患者的生存率和复发率仍然困扰着患者和医生。因此, 探寻 EC 的发生机制对 EC 的治疗具有至关重要的作用。非编码 RNA 分为 lncRNA、miRNA、干扰小 RNA 等, 其中 lncRNA 长度一般 >200 个核苷酸, 且被发现与多种恶性肿瘤的发展具有密切关系^[11]。lncRNA XIST 是有关 X 染色体失活的转录本, 可以特异性地与 X 染色体结合并参与介导其失活。MicroRNA 的长度一般为 22 个核苷酸, 在真核细胞的基因表达调控中具有重要作用。miR-101-3p 被发现与多种肿瘤有关, 并且可以作为前列腺癌诊断和预后的生物标志物^[12]。

本研究结果显示, EC 组织中 lncRNA XIST mRNA 相对表达量高于癌旁组织, miR-101-3p 表达量低于癌旁组织, 且在不同 TNM 分期和是否淋巴结转移患者 EC 组织中的表达有差异。TNM 分期越高、发生淋巴结转移的 EC 组织中 lncRNA XIST 表达越高、miR-101-3p 越低。说明 EC 组织中 lncRNA XIST 的表达被激活, miR-101-3p 的表达被抑制, 这两种非编码 RNA 与肿瘤的临床病理特征密切相关。既往研究^[13]显示, miR-101-3p 在肾细胞癌细胞系中的表达受到抑制, 过表达 miR-101-3p 可以抑制肾细胞癌细胞系的增殖、迁移与侵袭。张钰等^[14]的研究显示, lncRNA XIST 在膀胱癌患者血清中表达升高, 且其表达量与 TNM 分期与淋巴转移相关。杨紫伟等^[15]专利中显示, lncRNA XIST 可以作为胃癌诊断的标志物, 可以作为治疗胃癌的靶点。以上研究与本研究结果共同说明, lncRNA XIST 与 miR-101-3p 与肿瘤的发生有关, 可以作为某些癌症的诊断标志物。

本研究通过 CCK-8 法、划痕实验、Transwell 小

室实验发现 sh-XIST 组细胞的细胞增殖活性、迁移能力与侵袭能力均低于 C 组和 NC 组。提示沉默 lncRNA XIST 可以抑制 Ishikawa 细胞的恶性生物学行为。闵捷等^[16]研究显示, lncRNA XIST 在胰腺癌中表达量高于癌旁组织, 并且沉默胰腺癌细胞中 lncRNA XIST 后胰腺癌细胞的增殖与迁移能力降低。这与本研究结果共同说明, 沉默 lncRNA XIST 可以抑制癌细胞的恶性生物学行为。此外, 本研究中双荧光素酶报告基因显示, lncRNA XIST 可以靶向作用于 miR-101-3p, 说明在 Ishikawa 细胞中 lncRNA XIST 可以靶向调节 miR-101-3p。DU 等^[17]研究显示, 在甲状腺乳头状癌细胞中, lncRNA XIST 可以靶向作用于 miR-101-3p, 对癌细胞的迁移与侵袭进行调控。这与本研究结果共同说明, lncRNA XIST 确可以靶向调节 miR-101-3p。

综上所述, lncRNA XIST 和 miR-101-3p 在人子宫内膜癌组织中异常高表达, Ishikawa 细胞中的 lncRNA XIST 可以靶向调控 miR-101-3p 影响细胞生物学行为。但本研究选取的临床标本数量有限, 结果可能存在偏倚, 因此还需后续扩大样本量进行验证。

参 考 文 献 :

- [1] 尹香琳, 王馨悦, 韩安娜, 等. 子宫内 膜癌中 Mortalin 蛋白的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 15-20.
- [2] ROBINSON E K, COVARRUBIAS S, CARPENTER S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419.
- [3] 张正卫, 杨一君. 长链非编码 RNA HSA LNT0000015 对结肠癌细胞生物学行为的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 13-19.
- [4] 张丽, 罗晶, 张义晗, 等. 长链非编码 RNA 在宫颈癌中的表达及预后价值[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 15-22.
- [5] CHANDA K, MUKHOPADHYAY D. LncRNA Xist, X-chromosome instability and Alzheimer's Disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(6): 499-507.
- [6] WANG W L, MIN L, QIU X Y, et al. Biological function of long non-coding RNA (LncRNA) Xist[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647.
- [7] 刘娜, 翁闪凡, 陈姝, 等. miR-101-3p 靶向调控 Rac1 对乳腺癌细胞侵袭和迁移的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 26-29.
- [8] WANG C L, LIU B. miR-101-3p induces autophagy in endometrial carcinoma cells by targeting EZH2[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(6): 1539-1548.
- [9] ZHAO Y Y, YU Z J, MA R, et al. lncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBP α axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 536-551.
- [10] HUVILA J, PORS J, THOMPSON E F, et al. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis[J]. *J Pathol*, 2021, 253(4): 355-365.
- [11] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(2): 109-120.
- [12] DUCA R B, MASSILLO C, DALTON G N, et al. MiR-19b-3p and miR-101-3p as potential biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(6): 2802-2820.
- [13] DONG Y Z, GAO Y C, XIE T C, et al. miR-101-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting EZH2[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9950749.
- [14] 张钰, 曹彩霞, 牛海涛, 等. 血清 lncRNA XIST 与 miR-33a 在膀胱癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 2962-2966.
- [15] 杨紫伟, 梁晗, 郭晓临, 等. lncRNA XIST 作为胃癌诊断标志物的应用[P]. 中国专利: CN202010966898.3, 2020-11-6.
- [16] 闵捷, 曹丽莉, 沈彬彬, 等. 长链非编码 RNA XIST 靶向 miR-101/EZH2 对胰腺癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中华胰腺病杂志, 2020, 20(3): 200-206.
- [17] DU Y L, LIANG Y, CAO Y, et al. LncRNA XIST promotes migration and invasion of papillary thyroid cancer cell by modulating miR-101-3p/CLDN1 axis[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(2): 437-452.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 邢莹, 余姝婷, 朱小利. lncRNA XIST 在子宫内 膜癌组织中的表达及其靶向 microRNA-101-3p 对癌细胞生物学行为的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 24-30.

Cite this article as: XING Y, YU S T, ZHU X L. Expression of lncRNA XIST in endometrial carcinoma and effect of targeting microRNA-101-3p on biological behavior of cancer cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(21): 24-30.