

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.006

肿瘤防治专题

肾细胞癌组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达及临床意义

王晨宇, 郭峰, 赵建华, 罗勇



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2022D01C615)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院泌尿外科

通信作者: 郭峰, E-mail: gf781031@126.com

【摘要】 目的 分析肾细胞癌(RCC)组织中长链非编码 RNA 结直肠肿瘤差异表达基因(lncRNA CRNDE)、微小 RNA-29a-3p(miR-29a-3p)表达与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月—2019 年 11 月新疆维吾尔自治区人民医院泌尿外科收治 RCC 患者 92 例, qPCR 检测 RCC 组织和癌旁组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达, 分析二者的相关性及其与临床病理特征的关系。采用 K-M 法绘制不同 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达 RCC 患者生存曲线, 采用多因素 Cox 回归分析 RCC 患者死亡的影响因素。结果 与癌旁组织比较, RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 表达升高, miR-29a-3p 表达降低($t=16.050, 21.147, P$ 均 <0.001)。Pearson 相关性分析显示, RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 表达呈负相关($r/P=-0.739/<0.001$)。RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 在 WHO/ISUP 分级 3~4 级、TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移中高于 WHO/ISUP 分级 1~2 级、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移者($t/P=3.041/0.003, 3.183/0.002, 3.598/0.001$), 而 miR-29a-3p 表达低于 WHO/ISUP 分级 1~2 级、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移($t/P=3.197/0.002, 2.962/0.004, 3.421/0.001$)。随访 3 年, 92 例 RCC 患者累积生存率为 81.52% (75/92)。K-M 生存曲线分析显示, lncRNA CRNDE 高表达组累积生存率低于 lncRNA CRNDE 低表达组, miR-29a-3p 高表达组累积生存率高于 miR-29a-3p 低表达组($\chi^2/P=4.346/0.037, 5.773/0.016$)。多因素 Cox 回归分析显示, WHO/ISUP 分级 3~4 级、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、lncRNA CRNDE 高为 RCC 患者死亡的独立危险因素, miR-29a-3p 高为独立保护因素 [$HR(95\% CI)=4.112(1.676 \sim 10.088), 4.664(1.696 \sim 12.825), 5.806(1.881 \sim 17.919), 1.552(1.144 \sim 2.105), 0.524(0.312 \sim 0.883)$]。结论 RCC 组织中 lncRNA CRNDE 高表达和 miR-29a-3p 低表达, 与 WHO/ISUP 分级、TNM 分期、淋巴结转移和预后有关, 可能成为 RCC 诊治的新靶点。

【关键词】 肾细胞癌; 长链非编码 RNA; 结直肠肿瘤差异表达基因; 微小 RNA-29a-3p; 临床病理特征; 预后**【中图分类号】** R737.11 **【文献标识码】** A

The expression and clinical significance of lncRNA CRNDE and miR-29a-3p in renal cell carcinoma tissue Wang Chenyu, Guo Feng, Zhao Jianhua, Luo Yong. Urology Surgery, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang Province, Urumqi 830001, China

Corresponding author: Guo Feng, E-mail: gf781031@126.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C615)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between the expression of differentially expressed genes (lncRNA CRNDE) and microRNA-29a-3p (miR-29a-3p) in colorectal tumors with long chain non coding RNA in renal cell carcinoma (RCC) tissue, clinical pathological features, and prognosis. **Methods** From January 2018 to November 2019, 92 patients with RCC were selected from the Urology of the People's Hospital of Xinjiang. qPCR was used to detect the expression of lncRNA CRNDE and miR-29a-3p in RCC tissues and paracancerous tissues, and analyze their correlation and relationship with clinicopathological characteristics. The survival curves of RCC patients with different lncRNA CRNDE and miR-29a-3p expressions were plotted using the K-M method, and the influencing factors of mortality in RCC patients were analyzed using multivariate Cox regression. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression of lncRNA and CRNDE in RCC cancer tissue increased, while the expression of miR-29a-3p decreased ($t=16.050, 21.147, P<0.001$). Pearson correlation analysis showed a negative correlation between lncRNA CRNDE and miR-29a-3p expression in RCC cancer tissue ($r/P=-0.739/<0.001$). In RCC cancer tissue, lncRNA CRNDE expression was higher in WHO/ISUP grades 3-4, TNM stages

III-IV, and with lymph node metastasis than in WHO/ISUP grades 1-2, TNM stages I-II, and without lymph node metastasis ($t/P=3.041/0.003, 3.183/0.002, 3.598/0.001$), while miR-29a-3p expression was lower in WHO/ISUP grades 1-2, TNM stages I-II, and without lymph node metastasis ($t/P=3.197/0.002, 2.962/0.004, 3.421/0.001$). Following up for 3 years, the cumulative survival rate of 92 RCC patients was 81.52% (75/92). K-M survival curve analysis showed that the cumulative survival rate of the lncRNA CRNDE high expression group was lower than that of the lncRNA CRNDE low expression group, and the cumulative survival rate of the miR-29a-3p high expression group was higher than that of the miR-29a-3p low expression group ($\chi^2/P=4.346/0.037, 5.773/0.016$). Multivariate Cox regression analysis showed that WHO/ISUP grade 3-4, TNM stage III-IV, lymph node metastasis, and high lncRNA CRNDE were independent risk factors for mortality in RCC patients, while high miR-29a-3p was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=4.112(1.676-10.088), 4.664(1.696-12.825), 5.806(1.881-17.919), 1.552(1.144-2.105), 0.524(0.312-0.883)$]. **Conclusion** The high expression of lncRNA CRNDE and low expression of miR-29a-3p in RCC tissue are related to WHO/ISUP grading, TNM staging, lymph node metastasis, and prognosis, and may become new targets for the diagnosis and treatment of RCC.

【Key words】 Renal cell carcinoma; Long non-coding RNA; Colorectal neoplasia differentially expressed genes; Micro RNA-29a-3p; Clinicopathological features; Prognosis

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏常见的恶性肿瘤,占肾脏所有恶性肿瘤的 80% ~ 90%, 2020 年我国 RCC 发病率和病死率分别为 3.99/10 万、1.39/10 万^[1-2]。RCC 尚缺乏有效的治疗策略,探索其机制对病情控制和预后改善至关重要。非编码 RNA 作为独特的 RNA 转录本,其异常表达对 RCC 有重要调控作用^[3-4]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 结直肠肿瘤差异表达基因 (colorectal neoplasia differentially expressed, CRNDE) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) -29a-3p 是新近发现的非编码 RNA, 研究报道 lncRNA CRNDE 与膀胱癌、结直肠癌等恶性肿瘤细胞侵袭、迁移和凋亡等有关^[5-6], miR-29a-3p 与甲状腺癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤细胞侵袭、迁移和凋亡等有关^[7-8]。本研究拟探讨 RCC 组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达与临床病理特征和预后的关系,以期改善 RCC 患者预后提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 11 月新疆维吾尔自治区人民医院泌尿外科收治 RCC 患者 92 例,其中男 55 例,女 37 例,年龄 27 ~ 85 (60.54 ± 8.54) 岁;肿瘤位置:左肾 52 例,右肾 40 例;RCC 亚型:透明细胞 64 例,乳头状 18 例,嫌色细胞 3 例, Xp11.2 易位/转录因子与 IGHM 增强子 3 结合 (transcription factor binding to IGHM enhancer 3, TFE3) 基因融合 7 例;肿瘤最大径:≥4 cm 42 例、<4 cm 50 例;世界卫生组织/国际泌尿病理学会 (World Health Organization/International Society of Urology Pathology, WHO/ISUP) 分级^[9]: 1 ~ 2 级 44 例,3 ~ 4 级 48 例;临床分期^[10]: I ~ II 期 62 例, III ~ IV 期 30 例;淋巴结转移 18

例,无淋巴结转移 74 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KY2019071245), 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理检查确诊为 RCC;②初次确诊;③入院前未接受任何抗肿瘤治疗;④行部分肾切除/根治性肾切除 (I ~ III 级) 或细胞减灭手术、姑息手术 (IV 级); (2) 排除标准:①肾转移癌或合并其他部位恶性肿瘤;②合并急慢性感染或免疫、血液系统损害;③年龄 < 18 岁;④院内死亡、拒接受随访、临床资料不完整。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达检测: 收集 RCC 患者术中部分癌组织和癌旁组织,液氮下碾磨组织标本, Trizol 法 (杭州昊鑫生物科技股份有限公司, 编号: RN0102) 提取组织总 RNA, TaKaRa RNA PCR Kit 试剂盒 (北京麦瑞博生物科技有限公司, 编号: RR001A-1) 逆转录合成 cDNA, 条件 42 °C 1 h, 95 °C 5 min。以 cDNA 为模板, 参考 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒 (北京智杰方远科技有限公司, 编号: DRR041A) 说明书进行扩增, 反应体系共 20.0 μl: cDNA 模板 1.0 μl, 2 × Master mix 8 μl, 上游引物 0.5 μl, 下游引物 0.5 μl, SYBR Premix Ex Taq 5.0 μl, RNase-free ddH₂O 5.0 μl; 反应条件 95 °C 90 s (循环 1 次)、95 °C 30 s、63 °C 30 s、72 °C 15 s (循环 40 次)。lncRNA CRNDE 以 GAPDH 为内参, miR-29a-3p 以 U6 为内参, 2^{-ΔΔCT} 法计算组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 相对表达量。lncRNA CRNDE: 上游引物 5'-CAGTGGGAACTCTGACTCG-3', 下游引物 5'-GTGCCTGCTCTCTTACC-3'; GAPDH: 上游引物 5'-TCAAGGCTGAGAACGGG-3', 下游引物 5'-TGGACTCCACGACGT-

CA-3'; miR-29a-3p: 上游引物 5'-UAAAGUGCU-UAUAGUGCAGGUAG-3', 下游引物 5'-CUACCUGCAC-UUAUAGCACUUA-3'; U6: 上游引物 5'-CTCGCTTCG-GCAGCACATATACT-3', 下游引物 5'-CGCTTCACGAATT TGCCTGT-3'。

1.3.2 随访和分组: RCC 患者出院后通过电话或门诊随访 3 年(第 1 年每 3 个月 1 次, 然后每 6 个月 1 次), 随访截至终点事件发生(死亡)或随访时间终止(2022 年 11 月), 统计累积生存率。根据 RCC 组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达均值分为高、低表达组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 *t* 检验; RCC 组织中 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 表达的相关性采用 Pearson 相关性分析; 不同 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达 RCC 患者生存曲线采用 K-M 法绘制, 组间生存率采用 Log-rank 检验; RCC 患者死亡的影响因素采用多因素 Cox 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RCC 癌组织与癌旁组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达比较 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 表达高于癌旁组织, miR-29a-3p 表达低于癌旁组织(P < 0.01), 见表 1。

2.2 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 表达的相关性 经 StarBase 数据库预测, lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 存在互补序列(图 1)。Pearson 相关性

分析显示, RCC 组织中 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 表达呈负相关($r = -0.739, P < 0.001$)。

表 1 RCC 癌组织与癌旁组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of lncRNA CRNDE and miR-29a-3p expression in RCC cancer tissue and adjacent tissues

类别	例数	lncRNA CRNDE	miR-29a-3p
癌旁组织	92	1.46 ± 0.32	2.46 ± 0.58
癌组织	92	3.26 ± 1.03	1.08 ± 0.23
<i>t</i> 值		16.050	21.147
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

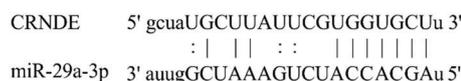


图 1 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 结合位点示意图

Fig. 1 Schematic diagram of lncRNA CRNDE and miR-29a-3p binding sites

2.3 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达在不同临床病理特征中的差异比较 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 在 WHO/ISUP 分级 3 ~ 4 级、TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移中高于 WHO/ISUP 分级 1 ~ 2 级、TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移者(P < 0.01), 而 miR-29a-3p 表达低于 WHO/ISUP 分级 1 ~ 2 级、TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移(P < 0.01); 二者在不同性别、年龄、肿瘤位置、RCC 亚型、肿瘤直径中比较差异无统计学意义(P > 0.05), 见表 2。

表 2 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达在不同临床病理特征中的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of lncRNA CRNDE and miR-29a-3p expression in RCC cancer tissues in different clinical and pathological features

项目	例数	lncRNA CRNDE	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-29a-3p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	55	3.28 ± 0.99	0.147	0.884	1.07 ± 0.26	0.252	0.801
	女	37	3.25 ± 1.10			1.09 ± 0.20		
年龄	≥60 岁	53	3.32 ± 1.02	0.622	0.535	1.06 ± 0.23	0.753	0.453
	<60 岁	39	3.19 ± 1.05			1.10 ± 0.24		
肿瘤位置	左肾	52	3.22 ± 1.03	0.526	0.600	1.09 ± 0.23	0.607	0.545
	右肾	40	3.33 ± 1.03			1.06 ± 0.24		
RCC 亚型	透明细胞	64	3.12 ± 1.04	1.518	0.216	1.09 ± 0.24	0.486	0.693
	乳头状	18	3.57 ± 1.02			1.07 ± 0.25		
	嫌色细胞	3	3.36 ± 0.61			0.98 ± 0.20		
	Xp11.2 易位/TFE3	7	3.76 ± 0.94			1.01 ± 0.22		
肿瘤最大径	≥4 cm	42	3.45 ± 0.99	1.567	0.121	1.04 ± 0.19	1.527	0.130
	<4 cm	50	3.11 ± 1.05			1.11 ± 0.26		
WHO/ISUP 分级	1 ~ 2 级	44	2.98 ± 0.89	3.041	0.003	1.17 ± 0.24	3.197	0.002
	3 ~ 4 级	48	3.60 ± 1.05			1.02 ± 0.21		
TNM 分期	I ~ II 期	62	3.04 ± 0.95	3.183	0.002	1.13 ± 0.23	2.962	0.004
	III ~ IV 期	30	3.73 ± 1.05			0.98 ± 0.21		
淋巴结转移	是	18	4.00 ± 0.85	3.598	0.001	0.91 ± 0.21	3.421	0.001
	否	74	3.09 ± 0.99			1.12 ± 0.22		

2.4 RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达与预后的关系 随访 3 年, 92 例 RCC 患者失访 3 例, 死亡 17 例, 3 年累积生存率为 81.52% (75/92)。K-M 生存曲线分析显示, lncRNA CRNDE 高表达组累积生存率 73.47% (36/49) 低于 lncRNA CRNDE 低表达组 90.70% (39/43); miR-29a-3p 高表达组累积生存率 91.49% (43/47) 高于 miR-29a-3p 低表达组 71.11% (32/45), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.346, 5.773, P = 0.037, 0.016$), 见图 3。

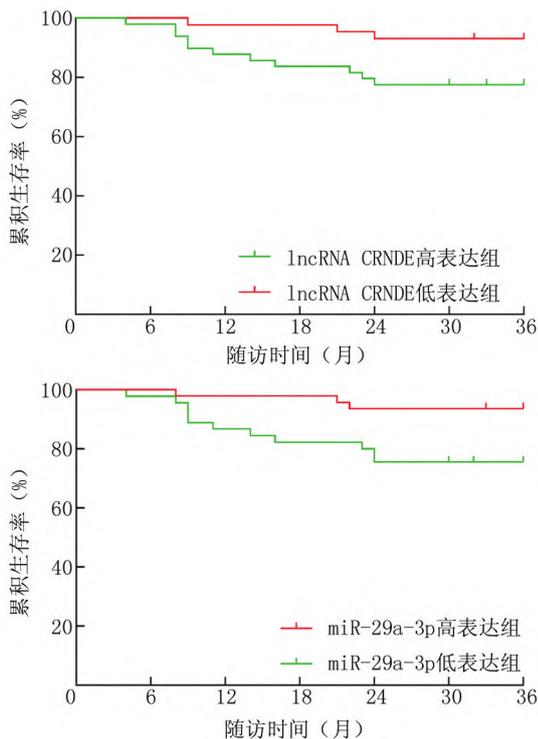


图 3 不同 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达 RCC 患者 K-M 生存曲线

Fig. 3 K-M survival curve of RCC patients with different lncRNA CRNDE and miR-29a-3p expressions

2.5 存活组与死亡组患者临床资料比较 存活组 RCC 患者 WHO/ISUP 分级 3~4 级、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移比例及 lncRNA CRNDE 表达低于死亡组, miR-29a-3p 表达高于死亡组 ($P < 0.05$), 其他资料 2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.6 RCC 患者死亡的多因素 Cox 回归分析 以 RCC 患者死亡为因变量, 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示, WHO/ISUP 分级 3~4 级、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、lncRNA CRNDE 高为 RCC 患者死亡的独立危险因素, miR-29a-3p 高为独立保护因素 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 存活组与死亡组 RCC 患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between survival and death groups of RCC patients

指标	死亡组 (n=17)	存活组 (n=72)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	10 (58.82)	43 (59.72)	0.005	0.946
女	7 (41.18)	29 (40.28)		
年龄				
≥ 60 岁	13 (76.47)	38 (52.78)	3.155	0.076
[例 (%)]				
<60 岁	4 (23.53)	34 (47.22)		
肿瘤位置				
左肾	9 (52.94)	41 (56.94)	0.999	0.318
[例 (%)]				
右肾	8 (47.06)	21 (29.17)		
RCC 亚型				
透明细胞	12 (70.59)	51 (70.83)	0.440	0.932
[例 (%)]				
乳头状	3 (17.65)	14 (19.45)		
嫌色细胞	1 (5.88)	2 (2.78)		
Xp11.2 易位/TFE3	1 (5.88)	5 (6.94)		
肿瘤大小				
≥ 4 cm	11 (64.71)	29 (40.28)	3.317	0.069
[例 (%)]				
<4 cm	6 (35.29)	43 (59.72)		
WHO/ISUP 分级				
1~2 级	2 (11.76)	40 (55.56)	10.583	0.001
[例 (%)]				
3~4 级	15 (88.24)	32 (44.44)		
TNM 分期				
I~II 期	6 (35.29)	54 (75.00)	9.870	0.002
[例 (%)]				
III~IV 期	11 (64.71)	18 (25.00)		
淋巴结转移				
是	10 (58.82)	6 (8.33)	23.776	<0.001
[例 (%)]				
否	7 (41.18)	66 (91.67)		
lncRNA CRNDE ($\bar{x} \pm s$)	4.18 \pm 0.76	3.06 \pm 0.97	4.461	<0.001
miR-29a-3p ($\bar{x} \pm s$)	0.88 \pm 0.18	1.13 \pm 0.22	4.359	<0.001

表 4 RCC 患者死亡的多因素 Cox 回归分析

Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of mortality in RCC patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
WHO/ISUP 分级高	1.414	0.458	9.538	0.002	4.112	1.676 ~ 10.088
TNM 分期 III~IV 期	1.540	0.516	8.902	0.003	4.664	1.696 ~ 12.825
有淋巴结转移	1.759	0.575	9.355	0.002	5.806	1.881 ~ 17.919
lncRNA CRNDE 高	0.439	0.156	7.967	0.005	1.552	1.144 ~ 2.105
miR-29a-3p 高	-0.645	0.266	5.904	0.015	0.524	0.312 ~ 0.883

3 讨论

RCC 是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤, 以血尿、腰部包块和疼痛为主要临床表现, 其发病可能与肥胖、吸烟、遗传等有关^[11]。尽管近年来随着影像学技术的发展, RCC 早期诊断率显著增加, 局限性 RCC 经根治性肾切除术或保留肾单位肾脏肿瘤切除术可获得满意疗效, 但仍有 17% 的 RCC 患者在确诊时已属晚期, 且手术切除后仍有 30%~40% 的患者可出现局部转移和远处复发, 绝大多数患者因此死亡^[12-13]。近年来基于晚期转移性 RCC 的靶向治疗和免疫治疗取得一定进展, 但仅获得了无疾病生存获益, 未能获得总生存率获益, 不能满足临床需求^[14]。因此亟需深入了解 RCC 发病机制, 对促进 RCC 靶向治疗和预后改善具有重要意义。

RCC 的发生发展涉及一系列基因组和表观遗传学改变,非编码 RNA 能通过调控表观遗传参与 RCC 发生发展^[3-4]。lncRNA 是一类转录本 >200 个核苷酸的非编码 RNA,能直接或通过海绵 miRNA 间接调控基因表达,进而参与 RCC 调控^[15]。lncRNA CRNDE 定位于人染色体 16q12.2,最初于结直肠癌发现高表达,并与结直肠癌恶性进展有关^[16]。近年研究发现,lncRNA CRNDE 还参与其他恶性肿瘤发生发展,如 Wang 等^[17]报道,lncRNA CRNDE 能靶向 miR-423-5p 上调肌动蛋白结合蛋白 1 促进卵巢癌的细胞增殖、迁移和侵袭。Li 等^[18]研究报道,沉默 lncRNA CRNDE 能靶向 miR-423-5p 下调组蛋白脱乙酰酶 2 抑制非小细胞肺癌增殖、迁移和侵袭。但关于 lncRNA CRNDE 在 RCC 的临床意义尚不清楚。本研究结果显示,RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 高表达,与 WHO/ISUP 分级、TNM 分期和淋巴结转移有关,说明 lncRNA CRNDE 高表达与 RCC 发生发展有关。lncRNA CRNDE 在 RCC 中高表达可能与其启动子被癌基因激活有关,而随着 lncRNA CRNDE 表达升高,能激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进 RCC 进展。Wnt/ β -连环蛋白是介导 RCC 等多种恶性肿瘤增殖、迁移和侵袭的重要信号通路^[19-20]。Shao 等^[21]实验发现,RCC 表达增强的 lncRNA CRNDE 能激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,在体外和体内均促进 RCC 增殖和生长。

miRNA 能通过与其 mRNA 完美互补或不完美配对引发 mRNA 降解或转录后基因沉默,进而参与 RCC 调控^[22-23]。miR-29a-3p 定位于人染色体 7q32.3,是 miR-29 家族表达最丰富的成员,近年来大量研究报道了其与其恶性肿瘤的关系,如 Pan 等^[24]报道,miR-29a-3p 能靶向 I 型胶原蛋白 $\alpha 2$ 链抑制胃癌细胞增殖和侵袭。Qi 等^[23]研究报道,miR-29a-3p 能靶向胰岛素样生长因子 1 介导的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/叉头框蛋白 O3 抑制骨肉瘤增殖、迁移和侵袭。上述研究提示,miR-29a-3p 在多种恶性肿瘤中发挥抑癌基因作用。本研究结果显示,RCC 癌组织中 miR-29a-3p 低表达,与 WHO/ISUP 分级、TNM 分期和淋巴结转移有关,说明 miR-29a-3p 低表达与 RCC 发生发展有关。miR-29a-3p 在 RCC 中低表达可能与其启动子被甲基化而导致沉默有关^[24]。而随着 miR-29a-3p 表达降低,可上调赖氨酸特异性去甲基化酶 5B (lysine-specific demethylase 5B, KDM5B) 促进 RCC 进展。KDM5B 是一种组蛋白去甲基化酶,能作用于逆转录元件促进肿瘤免疫逃逸,与 RCC 恶性进展密切相关^[25]。仇海军等^[26]实验发现,过表达 miR-29a-3p 能靶向下调

KDM5B 抑制肾透明细胞癌增殖和侵袭。

本研究通过网站预测发现,lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 存在互补序列,相关性分析也发现二者在 RCC 组织中表达呈负相关,提示 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 共同参与 RCC 进展。最近孙定军等^[27]实验报道,沉默 lncRNA CRNDE 能靶向负调控 miR-29a-3p 抑制血管内皮细胞损伤。但关于 lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 在 RCC 是否存在靶向关系还需进一步实验证实。本研究通过分析预后发现,相比 lncRNA CRNDE 高表达和 miR-29a-3p 低表达患者,lncRNA CRNDE 低表达与 miR-29a-3p 高表达患者 3 年累积生存率显著增加,说明 lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 表达与 RCC 患者预后有关。进一步分析发现,lncRNA CRNDE、miR-29a-3p 与 RCC 患者死亡独立相关,进一步说明二者可能成为 RCC 患者预后潜在预测指标。

综上所述,RCC 癌组织中 lncRNA CRNDE 表达升高,miR-29a-3p 表达降低,与 WHO/ISUP 分级、TNM 分期、淋巴结转移和预后有关,lncRNA CRNDE 与 miR-29a-3p 可能共同参与 RCC 进展。但本研究结果还需多中心研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王晨宇、郭峰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,统计学分析;赵建华:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;罗勇:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.
- [2] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心肾癌质控专家委员会. 中国肾癌规范诊疗质量控制指标(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1256-1261. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20220803-00533. National Cancer Center, Renal Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center. Quality control index for standardized diagnosis and treatment of renal cancer in China (2022 edition) [J]. Chin J Oncol, 2022, 44(12): 1256-1261. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20220803-00533.
- [3] 许竞泽, 曹志飞, 张永胜. 长链非编码 RNA 在肾细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(10): 1069-1072. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20220127-00065. Xu JZ, Cao ZF, Zhang YS. Research progress of long non-coding RNA in the development and progression of renal cell carcinoma[J]. Chin J Pathol, 2022, 51(10): 1069-1072. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112151-20220127-00065.
- [4] 陈立新. miRNA 在肾细胞癌中的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 922-926. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2020. 07. 031.

- Chen LX. Research progress of miRNA in renal cell carcinoma[J]. Hainan Med, 2020, 31 (7) : 922-926. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-6350. 2020. 07. 031.
- [5] 黄润华, 李利军, 陈思媛, 等. 下调 lncRNA CRNDE 表达抑制膀胱癌细胞增殖并诱导细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38 (16) : 1972-1976. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2022. 16. 010.
- Huang RH, Li LJ, Chen SY, et al. Down-regulating expression of lncRNA CRNDE inhibits bladder cancer cell proliferation and induces apoptosis[J]. Chin J Immunol, 2022, 38 (16) : 1972-1976. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2022. 16. 010.
- [6] 高志鹏, 徐万鹏, 乔斌, 等. 下调 lncRNA CRNDE 表达对结直肠癌 HCT116 细胞增殖和迁移的影响[J]. 山东医药, 2018, 58 (8) : 42-44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 08. 011.
- Gao ZP, Xu WP, Qiao B, et al. Effect of down-regulation of lncRNA CRNDE expression on proliferation and migration of colorectal cancer HCT116 cells[J]. Shandong Med, 2018, 58 (8) : 42-44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2018. 08. 011.
- [7] 熊玉圆, 王玲, 向高进, 等. lncRNA BLACAT1 靶向结合 miR-29a-3p 调控甲状腺癌细胞 TPC-1 的生物学行为[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (19) : 3355-3362. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2021. 19. 007.
- Xiong YY, Wang L, Xiang GJ, et al. lncRNA BLACAT1 regulate the biological behavior of thyroid cancer cells by targeting to miR-29a-3p miR-29a-3p[J]. Modern oncology, 2021, 29 (19) : 3355-3362. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2021. 19. 007.
- [8] 赵田甜, 左玮, 涂鑫. miR-29a-3p 和 miR-144a-3p 下调人非小细胞肺癌细胞 COL11A1 表达并抑制其增殖、迁移和侵袭[J]. 中国药理学通报, 2020, 36 (12) : 1696-1703. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2020. 12. 013.
- Zhao TT, Zuo W, Gan X. miR-29a-3p and miR-144a-3p down-regulate COL11A1 expression and inhibit proliferation, migration and invasion in human non-small cell lung cancer cells[J]. Chinese Pharmacology J Bulletin, 2020, 36 (12) : 1696-1703. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1978. 2020. 12. 013.
- [9] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours [J]. Eur Urol, 2016, 70 (1) : 93-105. DOI: 10. 1016/j. eururo. 2016. 02. 029.
- [10] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [11] Di Meo NA, Lasorsa F, Rutigliano M, et al. Renal cell carcinoma as a metabolic disease: An update on main pathways, potential biomarkers, and therapeutic targets [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (22) : 14360. DOI: 10. 3390/ijms232214360.
- [12] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会微创学组. 中国泌尿男生殖系肿瘤手术后随访方案专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26 (5) : 369-375. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2021. 05. 002.
- Minimally Invasive Group of the Specialized Committee on Genitourinary Tumors of the Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on post-surgical follow-up protocol for male genitourinary tumors in China [J]. J Mod Urol, 2021, 26 (5) : 369-375. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2021. 05. 002.
- [13] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会肾癌学组. 高危非转移性肾癌术后辅助治疗中国专家共识 (2020) [J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36 (4) : 251-258. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1420. 2021. 04. 001.
- Renal Cancer Group, Specialized Committee on Genitourinary Tumors of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on adjuvant therapy after surgery for high-risk non-metastatic renal cancer (2020) [J]. J Clin Urology, 2021, 36 (4) : 251-258. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1420. 2021. 04. 001.
- [14] 中国医促会泌尿健康促进分会, 中国研究型医院学会泌尿外科专业委员会. 肾癌分子靶向药物——阿昔替尼用药安全共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25 (11) : 958-963. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2020. 11. 003.
- China Association for the Promotion of Urological Health, Chinese Society of Research Hospitals, Specialized Committee of Urology. Consensus on the dosing safety of axitinib, a molecularly targeted drug for kidney cancer [J]. J Mod Urol, 2020, 25 (11) : 958-963. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2020. 11. 003.
- [15] Wang Z, Wang S, Zhao A. Editorial: Long-non coding RNAs in renal cell carcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 8 (12) : 997525. DOI: 10. 3389/fonc. 2022. 997525.
- [16] Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, et al. colorectal neoplasia differentially expressed (CRNDE), a novel gene with elevated expression in colorectal adenomas and adenocarcinomas [J]. Genes Cancer, 2011, 2 (8) : 829-840. DOI: 10. 1177/1947601911431081.
- [17] Wang Q, Wang LX, Zhang CY, et al. lncRNA CRNDE promotes cell proliferation, migration and invasion of ovarian cancer via miR-423-5p/FSCN1 axis [J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477 (5) : 1477-1488. DOI: 10. 1007/s11010-022-04382-8.
- [18] Li N, Chen XJ, Zeng YH, et al. Silencing of lncRNA CRNDE attenuates nonsmall-cell lung cancer progression by mediating the miR-455-3p/HDAC2 axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38 (8) : 749-760. DOI: 10. 1002/kjm2. 12558.
- [19] 田宇佳, 魏铭, 赵辉. Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤干细胞中的作用研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 47 (8) : 831-837. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2022. 08. 0831.
- Tian YJ, Wei M, Zhao H. Research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer stem cells [J]. Med J Chia PLA, 2022, 47 (8) : 831-837. DOI: 10. 11855/j. issn. 0577-7402. 2022. 08. 0831.
- [20] 范佳, 何平. 长链非编码 RNA 与肾脏疾病研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (6) : 660-664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 023.
- Fan J, He P. Research progress of long non-coding RNA and kidney disease [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (6) : 660-664. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 023.
- [21] Shao K, Shi T, Yang Y, et al. Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling in renal cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (10) : 15997-16004. DOI: 10. 1007/s13277-016-5440-0.

(下转 718 页)

整理;刘元琳:实施研究过程,进行统计学分析;李丽、薛红元:提出研究方向,论文终审

参考文献

- [1] Grosse C, Bankier A. Imaging of emphysema[J]. *Radiologie*, 2007, 47(5):401-406. DOI:10.1007/s00117-006-1459-3.
- [2] Shah PL, Herth FJ, Van Geffen WH, et al. Lung volume reduction for emphysema[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(2):147-156. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30221-1.
- [3] Mascalchi M, Luconi M. Lung cancer screening, emphysema, and COPD[J]. *Chest*, 2021, 159(5):1699-1700. DOI:10.1016/j.chest.2021.01.040.
- [4] Crossley D, Renton M, Khan M, et al. CT densitometry in emphysema: A systematic review of its clinical utility[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:547-563. DOI:10.2147/COPD.S143066.
- [5] Grenier PA. Spatial compactness of emphysema at CT and disease severity[J]. *Radiology*, 2021, 301(3):710-711. DOI:10.1148/radiol.2021211673.
- [6] Hartman JE, Criner GJ, Moore WH, et al. HRCT characteristics of severe emphysema patients: Interobserver variability among expert readers and comparison with quantitative software[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 136:109561. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109561.
- [7] Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill[J]. *Chest*, 2015, 147(6):1659-1670. DOI:10.1378/chest.14-1313.
- [8] Bhoil R, Ahluwalia A, Chopra R, et al. Signs and lines in lung ultrasound[J]. *J Ultrason*, 2021, 21(86):e225-e233. DOI:10.15557/JoU.2021.0036.
- [9] 李钰. 肺气肿大鼠全病程中膈肌功能的研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2010.
- [10] Sembera M, Busch A, Kobesova A, et al. Postural-respiratory function of the diaphragm assessed by M-mode ultrasonography[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10):e0275389. DOI:10.1371/journal.pone.0275389.
- [11] Spiesshoefer J, Herkenrath S, Henke C, et al. Evaluation of respiratory muscle strength and diaphragm ultrasound: Normative values, theoretical considerations, and practical recommendations[J]. *Respiration*, 2020, 99(5):369-381. DOI:10.1159/000506016.
- [12] 王舰尧, 高占成, 王雪, 等. 超声评估慢性阻塞性肺疾病患者膈肌功能与肺功能关联性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(12):1078-1080. DOI:10.3969/j.issn.1002-0101.2020.12.005.
- [13] Rocha FR, Brüggemann AK, Francisco DS, et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD[J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(1):32-37. DOI:10.1590/S1806-37562016000000097.
- [14] 赵浩天, 刘奕, 李会英, 等. 床旁即时超声对急重症疑难病患者诊断与评估研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(10):1072-1076. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.023.
- [15] 尹万红, 王小亭, 刘大为, 等. 重症超声临床应用技术规范[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(6):397-417. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.06.004.
- (收稿日期:2023-02-07)
-
- (上接 707 页)
- [22] Miranda-Poma J, Trilla-Fuertes L, López-Camacho E, et al. MiRNAs in renal cell carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(11):2055-2063. DOI:10.1007/s12094-022-02866-z.
- [23] 吴佳成, 陆雅君, 姜力. miR-21 下调程序性死亡细胞 4 对抑制裸鼠肾细胞癌肿瘤转化和增殖的实验研究[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(1):61-66. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.015.
- Wu JC, Lu YJ, Jiang L. Inhibitory effect of down-regulation of programmed death cell 4 by microRNA-21 on tumorigenesis and proliferation of renal cell carcinoma in nude mice[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2019, 18(1):61-66. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.015.
- [24] Pan H, Ding Y, Jiang Y, et al. LncRNA LIFR-AS1 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cell via miR-29a-3p/COL1A2 axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):7. DOI:10.1186/s12935-020-01644-7.
- [25] Qi S, Xu L, Han Y, et al. miR-29a-3p mitigates the development of osteosarcoma through modulating IGF1 mediated PI3k/Akt/FOXO3 pathway by activating autophagy[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(18):1980-1995. DOI:10.1080/15384101.2022.2078614.
- [26] 左佳, 常莉, 李硕, 等. miR-29a 调控肿瘤的侵袭迁移研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2021, 44(5):339-345. DOI:10.3760/cma.j.cn231536-20210112-00007.
- Zuo J, Chang L, Li S, et al. Research progress of miR-29a regulating tumor invasion and migration[J]. *Int J Genet*, 2021, 44(5):339-345. DOI:10.3760/cma.j.cn231536-20210112-00007.
- [27] Zhang SM, Cai WL, Liu X, et al. KDM5B promotes immune evasion by recruiting SETDB1 to silence retroelements[J]. *Nature*, 2021, 598(7882):682-687. DOI:10.1038/s41586-021-03994-2.
- [28] 仇海军, 李玉明, 胡金朋. miR-29a-3p 靶向 KDM5B 调控肾透明细胞癌增殖和侵袭[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(5):496-502. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2022.05.04.
- Qiu HJ, Li YM, Hu JP. miR-29a-3p inhibits the proliferation and invasion of kidney renal clear cell carcinoma by regulating the expression of KDM5B[J]. *Chin J Control Prev and Treat*, 2022, 14(5):496-502. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2022.05.04.
- [29] 孙定军, 梁中书, 邢波, 等. LncRNA CRNDE 通过靶向 miR-29a-3p 对 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤的影响及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(20):4477-4482. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.20.041.
- Sun DJ, Liang ZS, Xing B, et al. Effect and mechanism of LncRNA CRNDE on ox-LDL-induced vascular endothelial cell damage by targeting miR-29a-3p[J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(20):4477-4482. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.20.041.
- (收稿日期:2023-03-29)