

. 论 著 .

胶质母细胞瘤 lncRNA-ROR 的表达及其临床意义

金 晓 连 烨 王 鹏 冯三江

【摘要】目的 探讨长链非编码 RNA 重编程调节因子(lncRNA-ROR)在胶质母细胞瘤(GBM)中的表达情况及其与病人预后的关系。**方法** 选取 2015 年 6 月~2019 年 6 月手术切除的 GBM 组织 145 例,取同期颅脑损伤内减压术切除非肿瘤脑组织 56 例为对照,采用 qRT-PCR 法检测 lncRNA-ROR 的相对表达量,根据 lncRNA-ROR 平均表达水平分为高表达和低表达。术后随访 24 个月,记录无进展生存期和总生存期。**结果** GBM 组织 lncRNA-ROR 表达水平明显低于对照组($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示 lncRNA-ROR 低表达是 GBM 生存预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。生存曲线分析显示,lncRNA-ROR 高表达组 2 年累积无进展生存率(40.12%)与 2 年累积总生存率(48.56%)明显高于低表达组(分别为 16.25%、19.85%; $P<0.05$)。**结论** GBM 组织 lncRNA-ROR 呈低表达,与病人不良生存预后密切相关。这提示检测 lncRNA-ROR 对 GBM 病人预后具有一定评估价值。

【关键词】 胶质母细胞瘤;长链非编码 RNA 重编程调节因子;lncRNA-ROR;危险因素;预后

【文章编号】 1009-153X(2022)01-0034-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of lncRNA-ROR in glioblastoma tissues and its clinical meanings

JIN Xiao, LIAN Ye, WANG Peng, FENG San-jiang. Department of Neurosurgery, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of long chain noncoding RNA reprogramming regulator (lncRNA-ROR) in glioblastoma (GBM) tissues and its clinical meanings. **Methods** The expression levels lncRNA-ROR were detected using qRT-PCR in GBM tissues obtained from 145 GBM patients who underwent microsurgery and in non-tumor cerebral tissues obtained from 56 patients with traumatic brain injury who underwent decompression from June 2015 to June 2019. GBM patients were divided into high-expression and low-expression groups according to the average expression level of lncRNA-ROR. The patients with GBM were followed up for 24 months, and the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded. **Results** The expression level of lncRNA-ROR in GBM tissues was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that low expression of lncRNA-ROR was an independent risk factor for poor survival prognosis of GBM patients ($P<0.05$). Survival curve analysis showed that the 2-year cumulative PFS rate (40.12%) and 2-year cumulative OS rate (48.56%) of the lncRNA-ROR high-expression group were significantly higher than those (16.25% and 19.85%, respectively) of the low expression group ($P<0.05$). **Conclusions** The expression of lncRNA-ROR is low in GBM tissues, which is closely related to the poor survival prognosis of GBM patients. This suggests that the detection of lncRNA-ROR has a certain value in the prognosis evaluation of GBM patients.

【Key words】 Glioblastoma; Long chain noncoding RNA reprogramming regulator; Risk factors; Prognosis

胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)恶性程度非常高,即使采用手术辅助放化疗等综合治疗,预后仍不理想^[1]。GBM 的发生、发展过程比较复杂,涉及多种基因的异常表达。研究显示长链非编码 RNA(long chain non-coding RNA, lncRNA)属于转录调节因子,调控基因表达,与胶质瘤细胞侵袭、增殖、凋亡、迁移等有关^[2]。黄立宁等^[3]报道 lncRNA 重编程调节因子(lncRNA reprogramming regulator, lncRNA-ROR)在乳腺癌、肝癌、胶质瘤、胃癌、胰腺

癌等多种恶性肿瘤中,可通过不同路径发挥促肿瘤或者抗肿瘤作用。本文探讨人脑胶质瘤 lncRNA-ROR 的表达变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:术后病理证实为 GBM;年龄 ≥ 18 岁;术前无放疗、化疗史;近 3 个月内无激素类药物、免疫抑制剂治疗史;明确知晓研究内容,并签署同意书者。排除标准:患其他恶性肿瘤;合并肝、肾等脏器功能不全;患心脑血管疾病;患血液系统疾病、自身免疫性疾病;复发性 GBM。

选取 2015 年 6 月至 2019 年 6 月手术切除的符合标准的 GBM 组织 145 例,其中男 77 例,女 68 例;年龄

42~75 岁,平均(58.94±12.54)岁。取同期因颅脑损伤内减压术切除的非肿瘤脑组织 56 例为对照,其中男 30 例,女 26 例;年龄 40~75 岁,平均(56.46±13.95)岁。本研究方案获医院伦理委员会批准。

1.2 lncRNA-ROR 的检测 采用 qRT-PCR 法检测 lncRNA-ROR 的相对表达量。采用 Trizol 法(美国 Sigma 公司)提取总 RNA,逆转录合成 cDNA(美国 Sigma 公司)。实时定量 PCR 扩增引物:lncRNA-ROR 上游引物 5'-GAAGGTTCAACATGGAACTGG-3',下游引物 5'-TGAGACCTGCTGATCCCATTG-3';内参 GAPDH 上游引物 5'-CTCAGACAGGATGGGAAGGTGA-3',下游引物 5'-ATGATCTTGACCCTGTTGTCATA-3'。PCR 反应条件:94 ℃、30 s 预变性;95 ℃、10 s 变性;56 ℃、20 s 退火;70 ℃、10 s 延伸;循环 45 次。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 lncRNA-ROR 相对表达水平。根据 lncRNA-ROR 平均表达水平分为高表达和低表达。

1.3 随访 GBM 病人术后随访 24 个月,采用门诊方式进行随访,记录无进展生存期、总生存期。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;利用多因素 Cox 比例回归风险模型分析生存预后危险因素;采用生存曲线分析 lncRNA-ROR 表达水平与病人无进展生存、总生存预后的关系; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GBM 组织 lncRNA-ROR 表达水平 GBM 组织 lncRNA-ROR 相对表达水平(1.54±0.38)明显低于对照组(3.76±1.12; $P<0.001$)。

2.2 GBM 生存预后的影响因素 术后随访 2 年,生存 41 例,死亡 104 例。单因素分析显示肿瘤大小、肿瘤切除程度、术后放疗、术后化疗、lncRNA-ROR 表达水平与 GBM 病人生存预后有关($P<0.05$,表 1)。多因素 Cox 比例回归风险模型分析显示,肿瘤全切除、术后放疗、术后化疗 GBM 病人生存预后的保护因素($P<0.05$,表 2),而 lncRNA-ROR 低表达、肿瘤直径 ≥ 5 cm 是 GBM 病人生存预后不良的独立危险因素($P<0.05$,表 2)。

2.3 lncRNA-ROR 表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系 生存曲线分析显示,lncRNA-ROR 高表达组 GBM 病人 2 年累积无进展生存率(40.12%)与 2 年累积总生存率(48.56%)明显高于低表达组(分别为 16.25%、19.85%; $P<0.05$;图 1)。

3 讨论

GBM 是胶质瘤中恶变程度最高的一种类型,具有侵袭性强、浸润性生长等特点,全切除率低,术后复发风险高,预后差^[4]。GBM 的发生与多基因的调控作用有关^[5]。研究表明 lncRNA 与肿瘤发生、进展有关^[6]。Li 等^[7]研究显示 lncRNA-ROR 与多种肿瘤发生密切相关,与肿瘤的大小、淋巴结转移等病理特征有关,表明其异常表达参与肿瘤进展。既往研究报道 lncRNA-ROR 在多种恶性肿瘤中表现出促肿瘤作用。李会俭等^[8]发现浆液性卵巢癌组织 lncRNA-ROR 呈过表达,与肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移等存在关联。吴立春等^[9]则发现乳腺癌组织、血清 lncRNA-ROR 表达明显增高,促进乳腺癌进展。本文结果显示 GBM 组织 lncRNA-ROR 表达明显下调,提示 lncRNA-ROR 过表达可能抑制 GBM 发生、发展。Feng 等^[10]报道 lncRNA-ROR 表达可通过对干细胞因子 KLF4 进行靶向抑制,从而抑制胶质瘤细胞的

表 1 本文病人生存预后影响因素的单因素分析			
影响因素		生存组	死亡组
性别	男	23(56.10%)	54(51.92%)
	女	18(43.90%)	50(48.08%)
年龄	≥ 60 岁	15(36.59%)	47(45.19%)
	<60 岁	26(63.41%)	57(54.81%)
术前 KPS 评分	≥ 80 分	24(58.54%)	72(69.23%)
	<80 分	17(41.46%)	32(30.77%)
肿瘤切除程度	全切除	25(60.98%)	35(33.65%)*
	非全切除	16(39.02%)	69(66.35%)
肿瘤直径	≥ 5 cm	3(7.32%)	40(38.46%)*
	<5 cm	38(92.68%)	64(61.54%)
术后放疗	有	41(100.00%)	87(83.65%)*
	无	0(0.00%)	17(16.35%)
术后化疗	有	39(95.12%)	81(77.88%)*
	无	2(4.88%)	23(22.12%)
lncRNA-ROR 表达水平	高表达	30(73.17%)	45(43.27%)*
	低表达	11(26.83%)	59(56.73%)

注:与生存组相应比值,* $P<0.05$

表 2 本文病人生存预后影响因素的多因素 Cox 回归分析			
影响因素	风险比	95%置信区间	P 值
肿瘤全切除	0.991	0.984~0.998	0.012
肿瘤直径 ≥ 5 cm	2.187	1.324~3.613	0.002
术后放疗	0.843	0.736~0.966	0.014
术后化疗	0.867	0.758~0.992	0.037
lncRNA-ROR 高表达	0.815	0.699~0.950	0.009

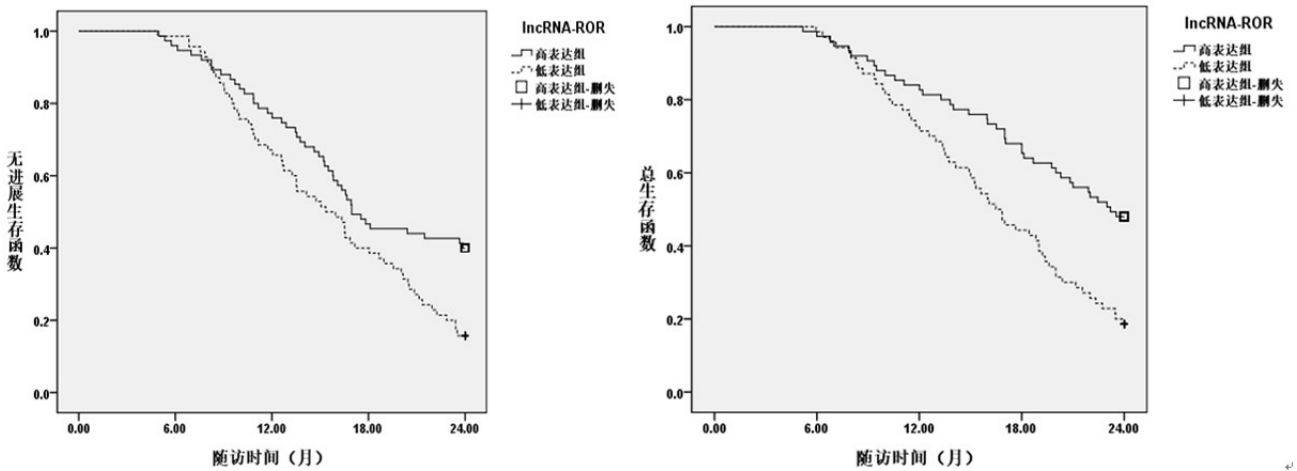


图 1 生存曲线分析 lncRNA-ROR 表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系

更新与增殖。

因恶性程度高、手术全切难度大等因素影响，GBM 预后普遍欠佳^[11]。本文结果显示肿瘤切除程度以及术后放/化疗与 GBM 预后密切相关。这与既往研究报道一致^[12]。本研究显示 lncRNA-ROR 低表达是 GBM 病人生存预后不良的独立危险因素，生存曲线分析显示 lncRNA-ROR 低表达组 GBM 病人 2 年累积无进展生存率与 2 年累积总生存率明显降低。Li 等^[13]发现 lncRNA-ROR 抑制 mTORC2 关键成分 Rictor 的表达，从而抑制 Akt 信号通路。这提示 lncRNA-ROR 过表达能抑制 Akt 信号通路，从而抑制 GBM 细胞增殖。

综上所述，GBM 组织 lncRNA-ROR 呈低表达，与病人不良生存预后密切相关。这提示检测 lncRNA-ROR 对 GBM 病人预后具有一定评估价值。

【参考文献】

[1] Lee JK, Wang J, Sa JK, *et al.* Spatiotemporal genomic architecture informs precision oncology in glioblastoma [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(4): 594-599.

[2] Paul Y, Thomas S, Patil V, *et al.* Genetic landscape of long noncoding RNA (lncRNAs) in glioblastoma: identification of complex lncRNA regulatory networks and clinically relevant lncRNAs in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (51): 29548-29564.

[3] 黄立宁,冷开明,徐 艺,等.长链非编码 RNA ROR 在肿瘤中的表达和作用[J]. *现代医学*, 2017, 45(12): 1865-1870.

[4] Polivka JJ, Polivka J, Holubec L, *et al.* Advances in experi-

mental targeted therapy and immunotherapy for patients with glioblastoma multiforme [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37 (1): 21-33.

[5] 任铭新,王可心,方一帆,等.胶质母细胞瘤的分子生物学研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(10): 863-867.

[6] Li MD, Long SG, Hu JQ, *et al.* Systematic identification of lncRNA-based prognostic biomarkers for glioblastoma [J]. *Aging*, 2019, 11(21): 9405-9423.

[7] Li S, Yue XC, Sun CY, *et al.* Prognostic value of long non-coding RNA ROR in patients with cancer in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98 (21): e15758.

[8] 李会俭,付 军,赵 敏,等. lincRNA-ROR 在高级别浆液性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 538-541.

[9] 吴立春,谷仕艳,代黄梅,等.长链非编码 RNA-ROR 在乳腺癌患者血清、癌组织中的表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(32): 78-80.

[10] Feng S, Yao J, Chen Y, *et al.* Expression and functional role of reprogramming-related long noncoding RNA (lincRNA-ROR) in glioma [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(3): 623-630.

[11] 黄书岚,刘宇航,王 辉,等.胶质母细胞瘤治疗现状和化疗药物研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(35): 29-32.

[12] 郑宗泰,尹 雷,王 鹏,等.胶质母细胞瘤切除术后 128 例预后因素分析[J]. *广东医学*, 2019, 40(11): 1568-1572.

[13] Li Y, He ZC, Liu Q, *et al.* Large intergenic non-coding RNA-RoR inhibits aerobic glycolysis of glioblastoma cells via Akt pathway [J]. *J Cancer*, 2018, 9(5): 880-888.

(2021-10-09 收稿, 2021-10-27 修回)