



· 论 著 ·

不同级别子宫颈病变与lncRNA HOTTIP和H19单核苷酸多态性的关系研究

王春桃¹, 葛安兴¹, 吴红雁¹, 张学艳¹, 杨 圣², 袁红香³, 程艳萍², 冯延璐²,陆欣苑², 梁戈玉²

1. 江苏医药职业学院, 江苏 盐城 224001;
2. 环境医学工程教育部重点实验室, 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009;
3. 盐城市第一人民医院放疗科, 江苏 盐城 224001

[摘要] 背景与目的: HOTTIP和H19都是lncRNA (long non-coding RNA, lncRNA)中的一员, 在肿瘤的发生、发展和迁移过程中发挥重要作用。本研究探讨HOTTIP rs2067087、H19 rs2839698和H19 rs2107425单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与不同级别子宫颈病变发病风险的关系。方法: 收集2018年11月—2020年12月盐城市第一人民医院收治的345例子宫颈病变患者的外周静脉血及相关临床资料, 其中宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 220例, 子宫颈癌 (cervical cancer, CC) 125例, 选取同期住院的360例无子宫颈病变患者为对照。采用TaqMan实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 方法对2组人群中的HOTTIP基因的SNP位点rs2067087和H19基因的SNP位点rs2839698、rs2107425进行基因分型, 采用 χ^2 检验和非条件logistic回归分析3个SNP位点与不同级别子宫颈病变的相关性。结果: 与对照组相比, HOTTIP rs2067087和H19 rs2839698在子宫颈病变患者中的基因型分布存在显著差异。在隐性模型中, 携带HOTTIP rs2067087 GG基因型患者发生子宫颈病变的频率增加了52.2% (95% CI: 1.021~2.269, $P < 0.05$), 分层分析发现, 该位点GG基因型主要增加了CIN的发病风险 (OR=1.730, 95% CI: 1.117~2.680, $P < 0.05$); 与CC+CT基因型相比, 携带H19 rs2839698 TT基因型患者发生子宫颈癌的风险减少了70.8% (95% CI: 0.087~0.976, $P < 0.05$)。未发现H19 rs2107425位点与不同级别子宫颈病变相关 ($P > 0.05$)。结论: HOTTIP基因SNP位点rs2067087与不同级别子宫颈病变相关, 其GG基因型可能是宫颈上皮内瘤变发生的危险因素; H19基因SNP位点rs2839698与子宫颈癌发病风险相关, 其TT基因型可能是子宫颈癌发生的保护因素。

[关键词] 子宫颈病变; 子宫颈癌; HOTTIP; H19; 单核苷酸多态性; 相关性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.04.005

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)04-0324-11

The association between cervical lesions of different grades and lncRNA HOTTIP and H19 single nucleotide polymorphisms

WANG Chuntao¹, GE Anxing¹, WU Hongyan¹, ZHANG Xueyan¹, YANG Sheng², YUAN Hongxiang³, CHENG Yanping², FENG Yanlu², LU Xinyuan², LIANG Geyu² (1. Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China; 2. Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China; 3. Department of Radiotherapy, Yancheng No.1 People's Hospital, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China)

Corresponding authors: LIANG Geyu Email: gyliang@seu.edu.cn

[Abstract] **Background and purpose:** Both HOTTIP and H19 are members of long non-coding RNA(lncRNA). They have been found to play an important role in the occurrence, development and migration of tumors. This study aimed to investigate the

基金项目: 国家自然科学基金(81673132, 81972998); 江苏省卫健委项目(Z2018043); 江苏省青蓝工程(2019); 江苏省高职院校教师专业带头人高端研修项目资助(2021GRFX030); 校级自然科学基金(20204103)。

第一作者: 王春桃 (ORCID: 0000-0002-6391-3304), 硕士, 副教授, 江苏医药职业学院科技处副处长 E-mail: yammy_taotao@163.com

通信作者: 梁戈玉 (ORCID: 0000-0002-5035-3088), 博士, 教授, 东南大学人事处副处长 E-mail: gyliang@seu.edu.cn

association between single nucleotide polymorphisms (SNP) of HOTTIP rs2067087, H19 rs2839698 and H19 rs2107425 and the risk of cervical lesions of different grades. **Methods:** The peripheral venous blood and related clinical data of 345 cases of cervical lesions were collected from Nov. 2018 to Dec. 2020 in Yancheng No.1 People's Hospital, including 220 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and 125 cases of cervical cancer (CC). Three hundred and sixty patients without cervical lesions hospitalized during the same period were selected as the control. TaqMan real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) was used to genotype the HOTTIP SNP rs2067087, H19 SNP rs2839698 and rs2107425 in the two groups, and χ^2 test and unconditional logistic regression were used to analyze the association of the three SNP loci with cervical lesions of different grades. **Results:** Compared with the control group, there were significant differences in genotype distribution of HOTTIP rs2067087 and H19 rs2839698 in patients with cervical lesions. In the recessive model, the frequency of cervical lesions in patients with HOTTIP rs2067087 GG genotype increased by 52.2% (95% CI: 1.021-2.269, $P < 0.05$). Stratified analysis showed that GG genotype at this locus mainly increased the risk of CIN (OR=1.730, 95% CI: 1.117-2.680, $P < 0.05$); Stratified analysis showed that the GG genotype at this locus mainly increased the risk of CIN (OR=1.730, 95% CI: 1.117-2.680, $P < 0.05$). Compared with CC+CT genotype, the risk of cervical cancer in patients with H19 rs2839698 TT genotype was reduced by 70.8% (95% CI: 0.087-0.976, $P < 0.05$). No correlation was found between H19 rs2107425 and cervical lesions of different grades ($P > 0.05$). **Conclusion:** HOTTIP rs2067087 SNP is associated with different levels of cervical lesions, and the GG genotype may be a risk factor for CIN; H19 rs2839698 SNP is associated with the risk of cervical cancer, and the TT genotype may be a protective factor for cervical cancer.

[**key words**] Cervical lesions; Cervical cancer; HOTTIP; H19; Single nucleotide polymorphism; Association

子宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤，其发病率和死亡率在全球女性中排名第四^[1]。据统计，每年约有50万新病例，大多发生在发展中国家^[2]。子宫颈癌的发生是经过宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）到子宫颈癌两个阶段的多因素多步骤长期共同作用的过程，是遗传和环境因素相互作用的结果^[3]。尽管子宫颈癌的诊断和治疗已经取得了一定进展，但晚期复发、耐药等导致子宫颈癌患者的死亡率仍然较高^[4]。因此，进一步探索子宫颈癌发生、发展的分子机制至关重要。长链非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）具有众多生物学功能，通过调控不同层面基因表达，参与多种肿瘤的形成^[5-7]。HOTTIP是从HOXA族5'远端转录的一类lncRNA，位于染色体7p15.2位点，在肿瘤的发生、发展和迁移过程中发展重要的调控作用^[8]。H19是人类最早发现的lncRNA，是一种母系胚胎基因，位于人类染色体11p15.5，全长2.3 kb，具有高度保守性和同源性，在正常成人组织中通常表达下调，但在癌组织中高表达^[9]。lncRNA HOTTIP和H19的差异性表达均参与子宫颈癌的发生、发展^[10-11]。单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）作为基因组中最广泛的序列遗传变异类型，具有遗传数量大、分布广、稳定性强等特

点，是公认的“第三代基因遗传标记”，在癌症的发生、发展中发挥着重要作用^[12]。

近年来，研究^[13-14]发现，lncRNA的SNP在肿瘤的易感性和干预肿瘤发展及预后机制中发挥重要作用，可作为肿瘤的生物标志物。目前，HOTTIP rs2067087、H19 rs2839698和H19 rs2107425的SNP与宫颈病变易感性的相关性研究较少。本研究选取HOTTIP rs2067087、H19 rs2839698和H19 rs2107425，结合研究对象的临床资料，分析它们与不同级别宫颈病变患者发病风险的相关性，旨在为子宫颈癌的预防和诊断提供参考。

1 资料和方法

1.1 调查对象

选择2018年11月—2020年12月江苏盐城市第一人民医院宫颈病变患者345例作为宫颈病变组，入组标准：经病理学检查确诊宫颈病变，未经过放疗及化疗，无肿瘤史，有相关的临床信息者。宫颈病变组年龄28~75岁。另收集360例同期住院的无宫颈疾病的非肿瘤患者为健康对照，年龄16~89岁。本研究经患者知情同意自愿进行，所有研究对象均知晓并签署了知情同意书，并通过医学伦理委员会批准。

1.2 基因分型检测

抽取所有研究对象外周静脉血2 mL, 用EDTA-2Na抗凝管收集, 使用全血基因组DNA试剂盒(美国Promega公司)提取全血DNA, 操作严格按照说明书步骤要求, 存放于 -80°C 冰箱保存。采用NanoDrop 1000型紫外分光光度计(Thermo, 美国)测定DNA浓度和纯度。采用TaqMan-MGB实时荧光定量PCR法进行基因分型, *HOTTIP* rs2067087上游引物: 5'-CCTCCAAGTGGCATTGTAAACT-3', 下游引物: 5'-CCAGTATGTAAACCGCCTTCAA-3'; *H19* rs2839698上游引物: 5'-TAACCAAAAGTGACCGGGATGAAT-3', 反向引物: 5'-TGGAGGGGCTAGCTCGAG-3'; *H19* rs2107425下游引物: 5'-TTCGCCCGTGGAAACGT-3', 下游引物: 5'-GATAATGCCCGACCTGAAGATC-3'。PCR扩增反应体系为10 μL 反应混合液, PCR条件为 95°C 10 min; 95°C 15 s, 60°C 1 min, 40个循环; 60°C 30 s。随机抽取8%的样本进行两次分型, 以确保基因分型的准确性。

1.3 统计学处理

本研究采用SPSS 23.0软件。两独立样本 t 检验比较计量资料。健康对照组实际频数与预计频数之间的偏差采用Hardy-Weinberg平衡检验; 宫颈病变组和健康对照组的*HOTTIP* rs2067087、*H19* rs2839698及rs2107425等位基因频率和基因型分布通过 χ^2 检验比较; 3个位点基因多态性与宫颈病变之间的关联性应用非条件logistic回归分析, 以比值比(odds ratio, OR)及95% CI评估相对危险度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 调查对象的基本特征

本研究共纳入宫颈病变患者345例, 平均年龄(49.6 ± 9.8)岁, 其中, 宫颈上皮内瘤变患者220例, 按临床分期分类发现, 低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) 66例, 高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) 154例。宫颈癌患者125例, 按病理学类型分为鳞癌患者103例, 腺癌患者22例; 按国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)(2018)临床分期分为I期41例, II期84例。对照组360例, 平均(50.3 ± 14.0)岁。均为汉族女性, 两组年龄分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425位点基因分型结果

HOTTIP rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425的SNP基因分型结果是由该样本的SNP区段扩增测序后总reads数中等位基因频度或等位基因比例所决定的(图1)。*HOTTIP* rs2067087扩增测序总reads数中, C的频度0.8以上, 则该样本的基因型判定为野生基因CC型; C的频度0.2以下, 对应的等位基因G的频度在0.8以上, 则该样本判定为纯合突变基因GG型; C的频度0.2~0.8, 对应的等位基因G的频度从0.8至0.2之间, 则该样本判定为杂合突变基因CG型。同样的原理得到*H19* rs2839698和rs2107425的基因分型, 具体分

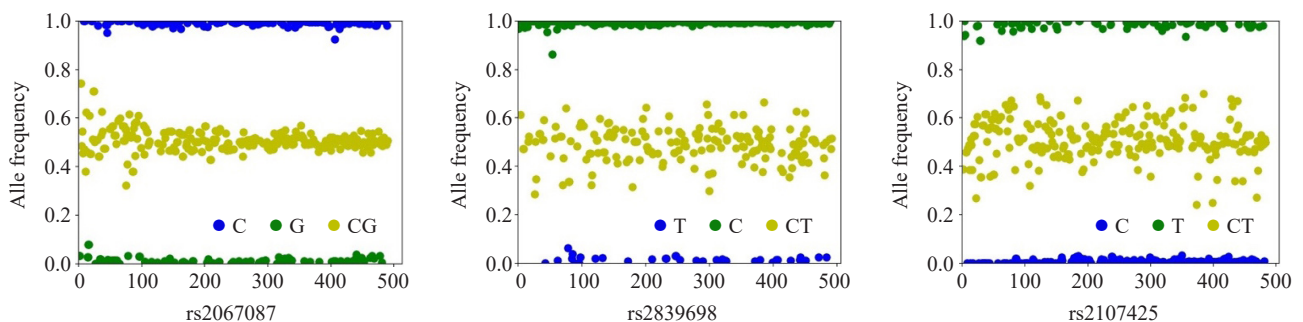


图1 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425等位基因频度

Fig. 1 Genotyping of *HOTTIP* rs2067087, *H19* rs2839698 and *H19* rs2107425

The x-axis represents samples number; The y-axis represents the proportion of alleles. Samples with allele frequency of 0-0.2 or 0.8-1.0 were determined to be homozygous, and samples between 0.2-0.8 are determined to be heterozygous.

型如下：*H19* rs2839698分型为野生基因CC型、杂合突变基因CT型和纯合突变基因TT型；*H19* rs2107425分型为野生基因CC型、杂合突变基因CT型和纯合突变基因TT型。

2.3 Hardy-Weinberg遗传平衡检验

HOTTIP rs2067087在健康对照组中基因型频率分别是CC基因型（36.9%），CG基因型（49.2%）和GG基因型（13.9%）；*H19* rs2839698分别是CC基因型（54.2%），CT基因型（38.1%）和TT基因型（7.8%）；*H19* rs2107425的3种基因型频率分别为CC基因型（33.3%）、CT基因型（46.7%）和TT基因型（20.0%）。Hardy-Weinberg遗传平衡检验结果显示 $P>0.05$ ，表明基因型分布频率具有群体代表性（表1）。

2.4 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425 SNP与子宫颈病变的关系

HOTTIP rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425基因型及等位基因频率在子宫颈病变组和健康对照组中的分布见表2。结果表明，与健康对照组相比，*HOTTIP* rs2067087的GG基因型分布差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。在隐性模型中，与CC+CG基因型相比，GG基因型患者发生子宫颈病变的频率显著增加（OR=1.522，95% CI: 1.021~2.269， $P=0.039$ ）。与C等位基因相比，G等位基因在子宫颈病变组中的频率明显高

于健康对照组，差异有统计学意义（OR=1.252，95% CI: 1.012~1.549， $P=0.038$ ）。研究结果未发现*H19* rs2839698、rs2107425与子宫颈病变之间具有相关性（ $P>0.05$ ）。

2.5 不同年龄*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425基因型分布情况

分析不同年龄*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与子宫颈病变的关系，结果未发现*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与不同年龄组的子宫颈病变具有相关性（表3）。

2.6 不同级别子宫颈病变中*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425基因型分布情况

将子宫颈病变组进一步分为CIN组和子宫颈癌组，分别分析3个SNP位点与CIN组、子宫颈癌组发病风险的相关性。结果显示，与健康对照组相比，CIN组的*HOTTIP* rs2067087 GG基因型分布差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。CIN组中，与CC+CG基因型相比，GG基因型发生CIN的风险显著增高（OR=1.730，95% CI: 1.117-2.680）。在*H19* rs2839698的子宫颈癌组的隐性模型中，与CC+CT型相比，TT基因型患者发生子宫颈癌的风险低于健康对照组，差异有统计学意义（OR=0.292，95% CI: 0.087~0.976， $P=0.046$ ）。此外，未发现*H19* rs2107425基因型及等位基因与子宫颈癌及CIN具有相关性（表4）。

表1 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425多态性位点基因型Hardy-Weinberg遗传平衡检验

Tab. 1 Hardy-Weinberg genetic balance test of *HOTTIP* rs2067087, *H19* rs2839698, and *H19* rs2107425 polymorphism

Group	Genotype	Actual frequencies <i>n</i> (%)	Estimated frequencies <i>n</i> (%)	χ^2	<i>P</i> value
<i>HOTTIP</i> rs2067087	CC	133 (36.9)	136 (37.8)	0.535	0.465
	CG	177 (49.2)	170 (47.4)		
	GG	50 (13.9)	53 (14.8)		
<i>H19</i> rs2839698	CC	195 (54.2)	193 (53.6)	0.328	0.567
	CT	137 (38.1)	141 (39.2)		
	TT	28 (7.8)	26 (7.2)		
<i>H19</i> rs2107425	CC	120 (33.3)	116 (32.1)	0.892	0.345
	CT	168 (46.7)	177 (49.0)		
	TT	72 (20.0)	68 (18.9)		

表2 子宫颈病变组与健康对照组基因型及等位基因频数分布

Tab. 2 Distribution of genotype and allele frequency in cervical lesion group and healthy control group

Genotype	Controls <i>n</i> (%)	Cases <i>n</i> (%)	<i>P</i> value	OR	95% CI
<i>HOTTIP</i> rs2067087					
Codominant					
CC	133 (36.9)	110 (31.9)		1.000	
CG	177 (49.2)	167 (48.4)	0.433	1.141	0.821-1.586
GG	50 (13.9)	68 (19.7)	0.028	1.644	1.055-2.563
Dominant					
CC	133 (36.9)	110 (31.9)		1.000	
CG+GG	227 (63.1)	235 (68.1)	0.158	1.252	0.917-1.709
Recessive					
CC+ CG	310 (86.1)	277 (80.3)		1.000	
GG	50 (13.9)	68 (19.7)	0.039	1.522	1.021-2.269
Allele					
C	443 (61.5)	387 (56.1)		1.000	
G	277 (38.5)	303 (43.9)	0.038	1.252	1.012-1.549
<i>H19</i> rs2839698					
Codominant					
CC	195 (54.2)	179 (51.9)		1.000	
CT	137 (38.1)	144 (41.7)	0.391	1.145	0.840-1.561
TT	28 (7.8)	22 (6.4)	0.608	0.856	0.473-1.550
Dominant					
CC	195 (54.2)	179 (51.9)		1.000	
CT+TT	165 (45.8)	166 (48.1)	0.544	1.096	0.815-1.473
Recessive					
CC+CT	332 (92.2)	323 (93.6)		1.000	
TT	28 (7.8)	22 (6.4)	0.470	0.808	0.453-1.441
Allele					
C	527 (73.2)	502 (72.8)		1.000	
T	193 (26.8)	188 (27.2)	0.852	1.023	0.808-1.294
<i>H19</i> rs2107425					
Codominant					
CC	120 (33.3)	114 (33.0)		1.000	
CT	168 (46.7)	173 (50.1)	0.635	1.084	0.777-1.512
TT	72 (20.0)	58 (16.8)	0.453	0.848	0.551-1.304
Dominant					
CC	120 (33.3)	114 (33.0)		1.000	
CT+TT	240 (66.7)	231 (67.0)	0.935	1.013	0.740-1.386
Recessive					
CC+CT	288 (80.0)	287 (83.2)		1.000	
TT	72 (20.0)	58 (16.8)	0.276	0.808	0.551-1.185
Allele					
C	408 (56.7)	401 (58.1)		1.000	
T	312 (43.3)	289 (41.9)	0.582	0.942	0.763-1.164

表3 不同年龄HOTTIP rs2067087和H19 rs2839698、rs2107425与宫颈病变相关性

Tab. 3 Correlation between HOTTIP rs2067087, H19 rs2839698, rs2107425 and cervical lesions at different ages

Age/year	Genotype	Controls <i>n</i> (%)	Cases <i>n</i> (%)	<i>P</i> value	OR	95 % CI
<i>HOTTIP</i> rs2067087						
≤50	Dominant				1.000	
	CG+GG	108 (64.7)	123 (66.5)			
	CC	59 (35.3)	62 (33.5)	0.720	0.923	0.594-1.433
	Recessive					
	CC+CG	139 (83.2)	145 (78.4)		1.000	
>50	Dominant					
	CG+GG	119 (61.7)	112 (70.0)		1.000	
	CC	74 (38.3)	48 (30.0)	0.102	0.689	0.441-1.076
	Recessive					
	CC+CG	171 (88.6)	132 (82.5)		1.000	
<i>H19</i> rs2839698	Dominant					
	CC	94 (56.3)	96 (51.9)		1.000	
	CT+TT	73 (43.7)	89 (48.1)	0.409	1.194	0.784-1.817
	Recessive					
	CC+CT	157 (94.0)	171 (92.4)		1.000	
>50	Dominant					
	CC	101 (52.3)	83 (51.9)		1.000	
	CT+TT	92 (47.7)	77 (48.1)	0.932	1.018	0.670-1.549
	Recessive					
	CC+CT	175 (90.7)	152 (95.0)		1.000	
<i>H19</i> rs2107425	Dominant					
	CC	49 (29.3)	64 (34.6)		1.000	
	CT+TT	118 (70.7)	121 (65.4)	0.292	0.785	0.500-1.232
	Recessive					
	CC+CT	127 (76.0)	153 (82.7)		1.000	
>50	Dominant					
	CC	40 (24.0)	32 (17.3)	0.124	0.664	0.394-1.118
	Recessive					
	CC+CT	161 (83.4)	134 (83.8)		1.000	
	TT	32 (16.6)	26 (16.3)	0.934	0.976	0.554-1.719

表4 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425基因型及等位基因在CIN组、宫颈癌组及健康对照组中的分布Tab. 4 Distribution of genotype and allele frequency of *HOTTIP* rs2067087, *H19* rs2839698, rs2107425 among CIN group, cervical cancer group and control group

Genotype	Controls <i>n</i> (%)	CIN <i>n</i> (%)	<i>P</i> value	OR (95% CI)	CC, <i>n</i> %	<i>P</i> value	OR (95% CI)
<i>HOTTIP</i> rs2067087							
Codominant							
CC	133 (36.9)	75 (34.1)		1.000	35 (28.0)		1.000
CG	177 (49.2)	97 (44.1)	0.882	0.972 (0.667-1.415)	70 (56.0)	0.085	1.503 (0.945-2.390)
GG	50 (13.9)	48 (21.8)	0.032	1.702 (1.046-2.770)	20 (16.0)	0.199	1.520 (0.803-2.878)
Dominant							
CC	133 (36.9)	75 (34.1)		1.000	35 (28.0)		1.000
CG+GG	227 (63.1)	145 (65.9)	0.487	1.133 (0.797-1.610)	90 (72.0)	0.071	1.507 (0.965-2.352)
Recessive							
CC+CG	310 (86.1)	172 (78.2)		1.000	105 (84.0)		1.000
GG	50 (13.9)	48 (21.8)	0.014	1.730 (1.117-2.680)	20 (16.0)	0.563	1.181 (0.672-2.075)
Allele							
C	443 (61.5)	247 (56.1)		1.000	140 (56.5)		1.000
G	277 (38.5)	193 (43.9)	0.070	1.250 (0.982-1.590)	108 (43.5)	0.159	1.234 (0.921-1.653)
<i>H19</i> rs2839698							
Codominant							
CC	195 (54.2)	117 (53.2)		1.000	62 (49.6)		1.000
CT	137 (38.1)	84 (38.2)	0.905	1.022 (0.686-1.396)	60 (48.0)	0.131	1.377 (0.908-2.090)
TT	28 (7.8)	19 (8.6)	0.700	1.131 (0.605-2.115)	3 (2.4)	0.082	0.337 (0.099-1.147)
Dominant							
CC	195 (54.2)	117 (53.2)		1.000	62 (49.6)		1.000
CT+TT	165 (45.8)	103 (46.8)	0.817	1.040 (0.743-1.456)	63 (50.4)	0.378	1.201 (0.799-1.805)
Recessive							
CC+CT	332 (92.2)	201 (91.4)		1.000	122 (97.6)		1.000
TT	28 (7.8)	19 (8.6)	0.713	1.121 (0.610-2.059)	3 (2.4)	0.046	0.292 (0.087-0.976)
Allele							
C	527 (73.2)	318 (72.3)		1.000	184 (73.6)		1.000
T	193 (26.8)	122 (27.7)	0.732	1.048 (0.803-1.367)	66 (26.4)	0.901	0.979 (0.707-1.357)
<i>H19</i> rs2107425							
Codominant							
CC	120 (33.3)	66 (30.0)		1.000	48 (38.4)		1.000
CT	168 (46.7)	117 (53.2)	0.226	1.266 (0.864-1.855)	56 (44.8)	0.428	0.833 (0.531-1.308)
TT	72 (20.0)	37 (16.8)	0.789	0.934 (0.568-1.536)	21 (16.8)	0.293	0.729 (0.404-1.316)
Dominant							
CC	120 (33.3)	66 (30.0)		1.000	48 (38.4)		1.000
CT+TT	240 (66.7)	154 (70.0)	0.404	1.167 (0.812-1.676)	77 (61.6)	0.305	0.802 (0.526-1.223)
Recessive							
CC+CT	288 (80.0)	183 (83.2)		1.000	104 (83.2)		1.000
TT	72 (20.0)	37 (16.8)	0.342	0.809 (0.522-1.253)	21 (16.8)	0.434	0.808 (0.473-1.380)
Allele							
C	408 (56.7)	249 (56.6)		1.000	152 (60.8)		1.000
T	312 (43.3)	191 (43.4)	0.980	1.003 (0.790-1.274)	98 (39.2)	0.255	0.843 (0.629-1.131)

2.7 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与子宫颈癌临床进展的相关性

2.7.1 不同病理学类型分层分析

分析不同病理类型的子宫颈癌患者*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425基因型分布频率，结果未发现*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与不同病理学类型子宫颈

癌相关 ($P>0.05$ ，表5)。

2.7.2 不同临床分期分层分析

分析*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与子宫颈癌临床分期的相关性，结果未发现*HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与子宫颈癌分期具有相关性 ($P>0.05$ ，表6)。

表5 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与不同病理类型的宫颈癌的相关性

Tab. 5 Correlation between *HOTTIP* rs2067087, *H19* rs2839698, rs2107425 and different pathological types of cervical cancer

Genotype	Cervical adenocarcinoma n (%)	The squamous cell carcinoma of cervix n (%)	χ^2	P value	OR	95 % CI
<i>HOTTIP</i> rs2067087						
CC	6 (27.3)	29 (28.2)	0.007	0.933	1.000	0.341-2.685
CG+GG	16 (72.2)	74 (71.8)			0.957	
<i>H19</i> rs2839698						
CC	12 (54.5)	50 (48.5)	0.261	0.610	1.000	0.505-3.204
CT+TT	10 (45.5)	53 (51.5)			1.272	
<i>H19</i> rs2107425						
CC	8 (36.4)	40 (38.8)	0.047	0.829	1.000	0.346-2.338
CT+TT	14 (63.6)	63 (61.2)			0.900	

表6 *HOTTIP* rs2067087和*H19* rs2839698、rs2107425与不同临床分期的宫颈癌的相关性

Tab. 6 Correlation between *HOTTIP* rs2067087, *H19* rs2839698, *H19* rs2107425 and cervical cancer of different clinical stages

Genotype	Phase I n (%)		Phase II n (%)		χ^2	P value	OR	95 % CI
<i>HOTTIP</i>								
rs2067087								
CC	9	22.0	26	31.0	1.079	0.295	1.000	0.262-1.501
CG+GG	32	78.0	58	69.0			0.627	
<i>H19</i> rs2839698								
CC	19	46.3	43	51.2	0.259	0.611	1.000	0.390-1.740
CT+TT	22	53.7	41	48.8			0.823	
<i>H19</i> rs2107425								
CC	18	43.9	30	35.7	0.778	0.378	1.000	0.658-3.016
CT+TT	23	56.1	54	64.3			1.409	

3 讨 论

宫颈癌是多因素、多步骤导致的疾病,其发病机制目前尚未完全明确。寻找潜在的诊断和预测指标对提高宫颈癌患者的生存率具有重要意义。LncRNA被发现参与生长发育、细胞增殖、分化和凋亡等各种机体调节过程,并与多种肿瘤密切相关^[15]。SNP作为最常见的基因突变类型,在宫颈癌的遗传易感性中起重要作用^[16]。本研究收集了705名研究对象,包括345例子宫颈病变者和360名健康对照的血液标本及相关临床信息,旨在探讨HOTTIP rs2067087、H19 rs2839698及H19 rs2107425基因多态性与宫颈癌易感性的关系。

HOTTIP作为一种新发现的lncRNA,与人类多种肿瘤的易感性、生长、增殖及预后密切相关^[17-18]。然而,目前关于HOTTIP基因多态性与肿瘤易感性的研究较少。Wang等^[14]研究lncRNA HOTTIP SNP与胃癌风险和预后的关系发现,HOTTIP rs2067087的GC+GG基因型使胃癌的患病风险增加1.35倍,携带CC基因型的女性更易患胃癌,提示rs2067087基因型可能是胃癌筛查中一项具有潜在有意义的检测,尤其是对女性而言。该研究团队在先前的研究^[18]中也发现,HOTTIP rs2067087的SNP能使肝癌的患病风险增加1.20倍,提示HOTTIP SNP可能作为肝癌患病风险和预后的生物标志物。Lv等^[19]分析发现,与GG基因型相比,携带HOTTIP rs2067087的CC基因型患结直肠癌的风险提高了1.7倍,但未发现其与结直肠癌患者总生存期之间的关联。本研究首次进行HOTTIP rs2067087与宫颈病变及临床特征关系的研究,结果表明,GG基因型携带者可增加宫颈病变的风险;进一步分析发现,该位点的GG基因型主要增加了CIN的发病风险,提示该位点的GG基因型可作为CIN的早期筛查及诊断依据。同时,未发现HOTTIP rs2067087与宫颈癌病理学类型、临床分期相关。

H19是lncRNA中的一员,参与哺乳动物早

期胚胎发育,其表达量在组织器官成熟后逐渐下调。lncRNA H19表达在多种恶性肿瘤组织中重新上调,对于肿瘤的进展、转移发挥重要作用^[17]。近年来研究^[10, 20]发现,lncRNA H19与宫颈癌的发生、发展、治疗和预后密切相关。进一步的研究发现,H19基因多态性也可能与肿瘤易感性相关。目前已有关于H19 rs2839698 SNP与肿瘤易感性的相关报道。Yang等^[21]的研究也发现,rs2839698 T等位基因携带者及CT+TT基因型的个体患胃癌的风险显著增加,rs2839698 CT+TT基因型与H19 mRNA的高表达显著相关。Wu等^[22]的研究发现,H19 rs2839698 T等位基因使肝细胞癌的发病风险增加29.1%。Liu等^[23]的meta分析发现,无论是亚洲人群还是高加索人群,H19 rs2839698多态性都与癌症易感性显著相关。另有研究^[24]表明,H19 rs2839698多态性降低了中国汉族人群结直肠癌的发病风险,尤其是在不吸烟、不饮酒、年龄 ≥ 60 岁的人和超重的人(BMI ≥ 24)中。但是,Hashemi等^[25]进行的一项meta分析未发现H19 rs2839698 G>A基因多态性与总癌症风险有显著相关性。H19 rs2839698与宫颈病变的相关文献较少,Huang等^[26]关于H19 rs2839698多态性与宫颈癌易感性的研究显示,虽然H19 rs2839698 TT与宫颈癌的一些较差的临床病理学参数相关,但不能可靠地预测患者的存活率。本研究探索了H19 rs2839698 SNP与宫颈病变组发病风险及临床进展之间的关系,结果发现,与CC+CT型相比,H19 rs2839698的TT基因型发生宫颈癌的风险减少了70.8%。本研究人群位于中国大陆中部地区,研究对象间存在地域差异,行为生活方式也不尽相同,可能导致宫颈癌易感性的差异。

目前关于H19 rs2107425 SNP与肿瘤易感性的研究结论并不一致。Liu等^[23]进行的一项meta分析发现,H19 rs2107425与亚洲人的癌症易感性增加有关;而与高加索人群的癌症发病风险降低相关。Wang等^[13]的研究发现,H19 rs2107425 CT+TT基因型与表皮生长因子受体野生型肺腺

癌患者的肿瘤进展状态相关。Wu等^[22]对359例肝细胞癌患者和1 190名对照进行的研究表明，*H19* rs2107425 TT基因型与肝细胞癌的发病风险显著降低相关。Yang等^[27]研究发现，携带*H19* rs2107425 CT+TT基因型的尿路上皮细胞癌患者发生肌肉浸润性肿瘤的风险较高，进一步的临床分析发现，rs2107425 CT+TT基因型与年龄大于65岁的尿路上皮细胞癌患者较差的疾病特异性生存率相关。*H19*与子宫颈病变关系的研究较少，Huang等^[28]对134例浸润性子宫颈癌患者、101例CIN患者和325名对照者进行研究，结果未发现*H19* rs2107425基因多态性与子宫颈癌发病风险相关。本研究探索了*H19* rs2107425 SNP与子宫颈病变（子宫颈癌及CIN）发病风险及临床进展之间的关联，结果未发现*H19* rs2107425 SNP与子宫颈病变易感性及临床进展之间的关系，与上述Huang等^[28]的结论一致。

综上所述，通过病例对照研究，本研究结果表明*HOTTIP* rs2067087 GG基因型与中国汉族人群子宫颈病变风险增加显著相关。进一步的分析发现，主要与CIN的发病风险相关，GG基因型携带者CIN的发病风险增加了73.0%。而*H19* rs2839698与子宫颈癌的发病风险相关，TT基因型携带者发生子宫颈癌的风险减少了70.8%。未发现*H19* rs2107425与子宫颈癌及CIN发病风险相关。未发现*HOTTIP* rs2067087、*H19* rs2839698和*H19* rs2107425基因多态性与子宫颈癌临床病理学特征的相关性。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] XU R R, ZHANG X Y, XU Y, et al. Long noncoding RNA MST1P2 promotes cervical cancer progression by sponging with microRNA miR-133b [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1851–1860.
- [3] KUMARI S, BHOR V M. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Microb Pathog*, 2021, 152: 104780.
- [4] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169–182.
- [5] ELSAYED E T, SALEM P E, DARWISH A M, et al. Plasma long non-coding RNA HOTAIR as a potential biomarker for gastric cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2018: 1724600818760244.
- [6] SHENG J Q, WANG M R, FANG D, et al. LncRNA NBR2 inhibits tumorigenesis by regulating autophagy in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 133: 111023.
- [7] CHEN P Y, HSIEH P L, PENG C Y, et al. LncRNA MEG3 inhibits self-renewal and invasion abilities of oral cancer stem cells by sponging miR-421 [J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(4): 1137–1142.
- [8] WANG K C, YANG Y W, LIU B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 120–124.
- [9] RATAJCZAK M Z. Igf2-H19, an imprinted tandem gene, is an important regulator of embryonic development, a guardian of proliferation of adult pluripotent stem cells, a regulator of longevity, and a ‘passkey’ to cancerogenesis [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(2): 171–179.
- [10] OU L, WANG D Z, ZHANG H, et al. Decreased expression of miR-138-5p by lncRNA H19 in cervical cancer promotes tumor proliferation [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(3): 401–410.
- [11] 刘 芳. 长链非编码RNA HOTTIP影响宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的研究 [D]. 合肥: 安徽大学, 2015.
- [12] WOJCIK G L, KAO W H L, DUGGAL P. Relative performance of gene- and pathway-level methods as secondary analyses for genome-wide association studies [J]. *BMC Genet*, 2015, 16: 34.
- [13] WANG Y C, TSAO S M, LI Y T, et al. The relationship between long noncoding RNA H19 polymorphism and the epidermal growth factor receptor phenotypes on the clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6): 2862.
- [14] WANG B G, LI Y Z, DING H X, et al. HOTTIP polymorphism may affect gastric cancer susceptibility by altering HOTTIP expression [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20191687.
- [15] TONG Y S, WANG X W, ZHOU X L, et al. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 3.
- [16] YANG J, WANG Y Y, ZHANG S, et al. The association of TNF- α promoter polymorphisms with genetic susceptibility to cervical cancer in a Chinese Han population [J]. *Int J Gen*

- Med, 2022, 15: 417–427.
- [17] ALI M A, SHAKER O G, EZZAT E M, et al. Association between rs1859168/HOTTIP expression level and colorectal cancer and adenomatous polyposis risk in Egyptians [J] . J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(6): 279–291.
- [18] WANG B G, XU Q, LV Z, et al. Association of twelve polymorphisms in three onco–lncRNA genes with hepatocellular cancer risk and prognosis: a case–control study [J] . World J Gastroenterol, 2018, 24(23): 2482–2490.
- [19] LV Z, XU Q, SUN L P, et al. Four novel polymorphisms in long non–coding RNA HOTTIP are associated with the risk and prognosis of colorectal cancer [J] . Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20180573.
- [20] 于洁, 卢博奇, 朱丽业, 等. 长链非编码RNA H19靶向Bcl-2的表达调控宫颈癌细胞侵袭转移行为的机制 [J] . 解放军医药杂志, 2019, 31(1): 12–17.
- YU J, LU B Q, ZHU L Y, et al. Mechanism of long–chain non–coding RNA H19 targeting bcl–2 expression for regulating invasion and metastasis of cervical cancer cells [J] . Med Pharm J Chin People’s Liberation Army, 2019, 31(1): 12–17.
- [21] YANG C, TANG R, MA X, et al. Tag SNPs in long non–coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population [J] . Oncotarget, 2015, 6(17): 15311–15320.
- [22] WU E R, CHOU Y E, LIU Y F, et al. Association of lncRNA H19 gene polymorphisms with the occurrence of hepatocellular carcinoma [J] . Genes (Basel), 2019, 10(7): E506.
- [23] LIU C H, CHEN L S, YOU Z H, et al. Association between lncRNA H19 polymorphisms and cancer susceptibility based on a meta–analysis from 25 studies [J] . Gene, 2020, 729: 144317.
- [24] YU B Q, CHEN J Y, HOU C F, et al. LncRNA H19 gene rs2839698 polymorphism is associated with a decreased risk of colorectal cancer in a Chinese Han population: a case–control study [J] . J Clin Lab Anal, 2020, 34(8): e23311.
- [25] HASHEMI M, MOAZENI–ROODI A, SARABANDI S, et al. Association between genetic polymorphisms of long noncoding RNA H19 and cancer risk: a meta–analysis [J] . J Genet, 2019, 98: 81.
- [26] HUANG M C, CHOU Y H, SHEN H P, et al. The clinicopathological characteristic associations of long non–coding RNA gene H19 polymorphisms with uterine cervical cancer [J] . J Cancer, 2019, 10(25): 6191–6198.
- [27] YANG P J, HSIEH M J, HUNG T W, et al. Effects of long noncoding RNA H19 polymorphisms on urothelial cell carcinoma development [J] . Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(8): E1322.
- [28] HUANG M C, CHOU Y H, SHEN H P, et al. The clinicopathological characteristic associations of long non–coding RNA gene H19 polymorphisms with uterine cervical cancer [J] . J Cancer, 2019, 10(25): 6191–6198.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2022-03-02)

《中国癌症杂志》被DOAJ数据库收录

2022年3月4日,《中国癌症杂志》编辑部接到瑞典DOAJ数据库通知,本刊正式被DOAJ数据库收录。

DOAJ (<https://doaj.org/about/>)由瑞典隆德大学图书馆设立于2003年5月,收录经同行评审的开放存取期刊,涵盖了科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文的所有领域。DOAJ的使命是在全球范围内提高高质量、经同行评审的开放性学术研究期刊的知名度、可及性、声誉、使用率和影响力,不受学科、地理或语言的限制。

特别感谢支持《中国癌症杂志》的各位专家、作者及读者,我们将不忘初心、砥砺前行!

《中国癌症杂志》编辑部