

· 基础研究 ·

长链非编码 RNA DLEU1 在骨肉瘤中的预后价值分析及机制研究

张晶晶, 杨平, 尚晓强

(协和武汉红十字会医院骨科, 湖北 武汉 430015)

【摘要】 目的: 探讨长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNA) 淋巴细胞白血病缺失基因 1 (deleted in lymphocytic leukemia 1, DLEU1) 在骨肉瘤中的预后价值及机制。方法: 回顾性收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月期间骨科收治的 86 例骨肉瘤根治术患者组织标本和临床资料, 逆转录荧光定量 PCR (quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR) 法检测癌组织中 LncRNA DLEU1 表达, 并分成 LncRNA DLEU1 高低表达两组。将骨肉瘤细胞系 HOS 分成两组, 即下调表达组 (si-DLEU1 组) 及阴性对照组 (si-NC), 经 Lipofectamine[®] 3000 分别转染 LncRNA DLEU1 siRNA 及阴性对照序列, 卡方检验分析 LncRNA DLEU1 表达与骨肉瘤临床病理因素的关系, Kaplan-Meier 法比较 LncRNA DLEU1 高低表达组骨肉瘤患者总生存率的差异, 单因素和多因素分析影响骨肉瘤总生存率的风险因素。Transwell 实验测定和比较两组侵袭细胞数。结果: LncRNA DLEU1 在癌组织中表达量高于癌旁组织 ($P<0.001$), 人骨肉瘤细胞系 (MG-63、U-2 OS 及 HOS) 中 LncRNA DLEU1 表达量高于人成骨细胞系 hFOB 1.19 ($P<0.001$)。LncRNA DLEU1 表达与 Enneking 分期 ($P<0.001$)、远处转移 ($P=0.016$) 和组织学分级 ($P=0.028$) 显著相关。LncRNA DLEU1 高表达组 1 年总生存率低于低表达组 (60.5% vs 90.7%, $P<0.001$)。LncRNA DLEU1 高表达组 5 年总生存率低于低表达组 (11.6% vs 32.6%, $P<0.001$)。Enneking 分期、肿瘤大小、远处转移、组织学分级及 LncRNA DLEU1 表达是影响总生存率的单因素, 多因素分析示 LncRNA DLEU1 高表达 [$HR=1.948, 95\%CI (1.141, 3.641), P=0.012$] 及远处转移 [$HR=4.108, 95\%CI (2.169, 7.780), P<0.001$] 为影响骨肉瘤患者总生存率的独立风险因子。si-DLEU1 组侵袭细胞数显著少于 si-NC 组, (139 ± 13) vs (357 ± 31), $P<0.001$ 。结论: LncRNA DLEU1 高表达是影响骨肉瘤患者预后的分子标志物, 下调 LncRNA DLEU1 可抑制骨肉瘤细胞侵袭。

【关键词】 长链非编码 RNA DLEU1; 骨肉瘤; 预后; 机制

中图分类号: R738.1

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.06.011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Prognostic value and mechanism of long non-coding RNA DLEU1 in osteosarcoma

ZHANG Jing-jing, YANG Ping, SHANG Xiao-qiang (Department of Orthopedics, Union Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430015, Hubei, China)

ABSTRACT Objective To investigate the prognostic value and mechanism of long non-coding RNA DLEU1 (LncRNA DLEU1) in osteosarcoma. **Methods** The tissue samples and clinical data of 86 patients with osteosarcoma treated by orthopaedic surgery in our hospital from January 2012 to December 2014 were retrospectively collected. The expression of LncRNA DLEU1 in pathological tissues was detected by qRT-PCR, then the patients were divided into high and low expression of LncRNA DLEU1 groups. Osteosarcoma cell line HOS was divided into two groups, down-regulated expression group (si-DLEU1 group) and negative control group (si-NC group). LncRNA DLEU1 siRNA and negative control sequence were transfected by Lipofectamine[®] 3000. Chi-square test was used to analyze the relationship between the expression of LncRNA DLEU1 and the clinicopathological factors of osteosarcoma. Kaplan-Meier method was used to compare the difference of the overall survival rate of osteosarcoma patients between the high and low expression groups of LncRNA DLEU1. The risk factors affecting the overall survival rate of osteosarcoma were analyzed by single factor and multifactor analysis. The number of invasive cells in the two groups was determined and compared by Transwell assay. **Results** The expression of LncRNA DLEU1 in osteosarcoma tissue was higher than that in adjacent tissues ($P<0.001$). The expression of LncRNA DLEU1 in human osteosarcoma cell lines (MG-63, U-2 OS, and HOS) was significantly higher than that in human osteoblast line hFOB 1.19 ($P<0.001$). The expression of LncRNA DLEU1 was significantly correlated with Enneking stage ($P<0.001$), distant metastasis ($P=0.016$), and histological grade ($P=0.028$). The 1-year overall survival rate of the LncRNA DLEU1 high expression group was

通讯作者: 尚晓强 E-mail: 635242406@qq.com

Corresponding author: SHANG Xiao-qiang E-mail: 635242406@qq.com

significantly higher than that of the low expression group (90.7% vs 60.5%, $P < 0.001$). The 5-year overall survival rate of the LncRNA DLEU1 high expression group was significantly higher than that of the low expression group (32.6% vs 11.6%, $P < 0.001$). Univariate analysis showed that Enneking stage ($P < 0.001$), tumor size ($P = 0.043$), distant metastasis ($P < 0.001$), histological grade ($P < 0.001$), and expression of LncRNA DLEU1 ($P < 0.001$) were risk factors for overall survival of osteosarcoma patients. Multivariate analysis showed that high expression of LncRNA DLEU1 [$HR = 1.948, 95\% CI (1.141, 3.641), P = 0.012$] and distant metastasis [$HR = 4.108, 95\% CI (2.169, 7.780), P < 0.001$] were independent risk factors for overall survival of osteosarcoma patients. The number of invasive cells in si-DLEU1 group was significantly lesser than that in si-NC group (139 ± 13 vs $357 \pm 31, P < 0.001$). **Conclusion** High expression of LncRNA DLEU1 is a molecular marker affecting the prognosis of osteosarcoma patients. Downregulation of LncRNA DLEU1 can inhibit the invasion of osteosarcoma cells.

KEYWORDS LncRNA DLEU1; Osteosarcoma; Prognosis; Mechanism

骨肉瘤是起源于骨间充质细胞的恶性肿瘤,占实体肿瘤的 10%,好发于婴幼儿及成年人^[1-3]。骨肉瘤患者 5 年生存率为 60%~70%^[4]。在初次检查时肺转移阴性的患者 5 年生存率为 58%~75%^[5-6]。然而,15%~20%的骨肉瘤患者在初次检查时可观察到肺转移,合并肺转移的骨肉瘤患者 5 年生存率仅为 19%,预后极差^[7]。深入探索及研究骨肉瘤的发生发展机制对提高骨肉瘤的诊治水平具有重要的临床意义。非编码 RNA 分子引起了学术界的广泛关注,长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNA) 是非编码 RNA 家族中的一员,长度在 200 个核苷酸左右^[8]。许多 LncRNA 在各种肿瘤表达异常,在肿瘤发生和发展中发挥重要的信号传导作用,使得 LncRNA 成为预测癌症预后和抗癌治疗的潜在靶点^[9-10]。LncRNA 淋巴细胞白血病缺失基因 1 (deleted in lymphocytic leukemia 1, DLEU1) 在血液系统恶性肿瘤中呈低表达^[11]。最近研究显示,LncRNA DLEU1 在内分泌肿瘤^[12]、胃癌^[13]及神经胶质瘤^[14]中异常表达,且与肿瘤的不良预后相关。本研究回顾性研究了 2012 年 1 月至 2014 年 12 月骨肉瘤切除术后癌组织中 LncRNA DLEU1 的表达及预后价值,并阐明机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人骨肉瘤细胞系 (MG-63、U-2 OS 及 HOS),成骨细胞系 hFOB 1.19 购自武汉塞维尔生物公司;RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium) 培养基,购自美国 Gibco 公司 (货号:10765);Lipofectamine[®] 3000 转染试剂盒,购自美国 Invitrogen 公司 (货号:10376);逆转录荧光定量 PCR (quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR) 试剂盒,购自优利科生物公司 (货号:YLK-PCR0126);Transwell 侵袭小室,购自北京明阳科华生物公司 (货号:354482);DLEU1 沉默序列 (si-DLEU1) 及阴性对照序列 (si-NC),由广州锐博生物公司合成。

1.2 研究对象

选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在骨科行手

术治疗切除的 86 例病理诊断为骨肉瘤的患者肿瘤标本及癌旁组织,并将组织标本保存于 -80 ℃ 冰箱待测。

1.2.1 病例选择 纳入标准:(1)患者已行骨肉瘤切除术并确诊为骨肉瘤,且按美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南标准^[15]行后续治疗。(2)患者不存在其他肿瘤。排除标准:患者病理及相关的临床资料缺乏,随访信息不全者。

1.2.2 一般资料 86 例患者,男 53 例,女 33 例,年龄 7~58 (31.5±26.5) 岁。Enneking 外科分期^[16]: I A 期-II A 期 36 例, II B 期-III 期 50 例。本研究征得患者及医院伦理委员会批准同意。

1.2.3 骨肉瘤组织分组 以骨肉瘤组织中 LncRNA DLEU1 表达中位数 0.81 为界,86 例骨肉瘤组织标本分成高 (43 例)、低表达 (43 例) 两组。

1.3 细胞培养及分组

实验所用的细胞系为 MG-63、U-2OS、HOS 共 3 种骨肉瘤细胞系,正常人成骨细胞系为 hFOB 1.19,均加入 RPMI-1640 培养基并置于 5% CO₂、37 ℃ 条件下培养。将骨肉瘤细胞系 HOS 于对数期分成两组,即下调表达组 (si-DLEU1 组) 及阴性对照组 (si-NC)。分别经 Lipofectamine[®] 3000 (Invitrogen, USA) 转染 LncRNA DLEU1 siRNA,一旦细胞达到 60% 汇合,则使用转染细胞,转染 48 h 后通过 qRT-PCR 评估 LncRNA DLEU1 敲低效果。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 LncRNA DLEU1 在骨肉瘤组织和细胞系中的表达测定 采用 qRT-PCR 法测定 LncRNA DLEU1 的表达。对骨肉瘤、癌旁组织及细胞系提取总 RNA 后,按照 qRT-PCR 测定 LncRNA DLEU1 相对表达量。所用的引物序列如下:LncRNA DLEU1 正向引物,5'-GCAGUCUGUUCUGAACAUAdTdT-3';反向引物,5'-AAGTCAGTAAGTCCTAAGT-3'。β-actin 正向引物:5'-CTGGGACGACATGGAGAAA-3';反向引物:5'-AAGGAAGGCTGGAA-

GAGTGC-3'。PCR 扩增的条件:95 °C 10 min (95 °C 15 s,60 °C 30 s,72 °C 30 s),共 40 个循环。计算 LncRNA DLEU1 相对表达量。所有病例样本一式 3 份重复测试。

1.4.2 LncRNA DLEU1 表达与临床病理因素的关系 采用卡方检验比较 LncRNA DLEU1 表达与临床病理因素的关系,收集 86 例患者临床病理资料后,分析高表达组、低表达组与临床病理因素(年龄、性别、肿瘤部位、大小、Enneking 分期、远处转移和组织学分级)的关系。

1.4.3 LncRNA DLEU1 的表达与患者预后的关系 采用电话、门诊等随访方式,每半年随访 1 次,复查 X 线或 CT 及抽血检查,随访观察患者生存及复发情况。至随访截止日为 2020 年 12 月,存活病例 46 例,死亡病例 40 例。采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 法分析高低表达组总生存曲线的差异。

1.4.4 总生存率危险因素分析 采用 Cox 回归分析影响总生存率的危险因素。

1.4.5 细胞侵袭能力测定 采用 Transwell 实验,将 1×10^5 个细胞接种在预涂有基质胶 24 mg/ml Matrigel(Corning, USA)Transwell 侵袭小室的上室膜上,培养 24 h 后,采用结晶紫染色,并在显微镜下(100 \times)计算穿膜细胞数,以上实验重复 3 次。

1.5 统计学处理

采用 graphpad Prism(8.0 版本)软件进行统计学分析,LncRNA DLEU1 在癌细胞中表达量等定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,定性资料用例数及百分比(n,%)描述,两组间比较采用成组设计定量资料 *t* 检验。LncRNA DLEU1 表达与骨肉瘤患者临床病理因素间的关系用 χ^2 检验分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 法,预后危险因素分析采用 Cox 回归模型。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 LncRNA DLEU1 在骨肉瘤组织和细胞系中的表达

LncRNA DLEU1 在癌组织中表达量为 $0.81 \pm$

0.37 ,高于癌旁组织 $0.32 \pm 0.24(t=10.30, P<0.001)$;在人细胞系骨肉瘤 MG-63、U-2 OS 及 HOS 细胞系中 LncRNA DLEU1 表达分别为 $22.98 \pm 3.56, 16.32 \pm 4.73, 25.83 \pm 9.57$,高于人成骨细胞系 hFOB $1.19 \pm 1.68 \pm 0.24(F=11.00, P=0.003)$ 。

2.2 LncRNA DLEU1 表达与临床病理因素的关系

LncRNA DLEU1 表达与年龄、性别、肿瘤部位和大小不相关,与 Enneking 分期、远处转移和组织学分级相关(表 1)。

2.3 LncRNA DLEU1 的表达与患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存分析^[15]示:LncRNA DLEU1 低表达组 1 年总生存率为 90.7%(39/43),LncRNA DLEU1 高表达组 1 年总生存率为 60.5%(26/43),LncRNA DLEU1 高表达组 1 年总生存率低于 LncRNA DLEU1 低表达组(*P*<0.001)。LncRNA DLEU1 低表达组 5 年总生存率为 32.6%(14/43),LncRNA DLEU1 高表达组 5 年总生存率为 11.6%(4/43),LncRNA DLEU1 高表达组 5 年总生存率低于 LncRNA DLEU1 低表达组(*P*<0.001),见图 1。

2.4 影响总生存期的危险因素分析

Enneking 分期、肿瘤大小、远处转移、组织学分级及 LncRNA DLEU1 表达是影响总生存率的单因素;多因素分析示 LncRNA DLEU1 高表达及远处转移为影响骨肉瘤患者总生存率的独立危险因素,见表 2。

2.5 敲低 LncRNA DLEU1 抑制骨肉瘤细胞侵袭

转染 48 h 后,si-DLEU1 组 LncRNA DLEU1 相对表达量为 0.23 ± 0.03 ,si-NC 组为 1.04 ± 0.03 ,si-DLEU1 组 LncRNA DLEU1 相对表达量显著低于 si-NC 组($t=33.07, P<0.001$),提示转染成功,可行后续实验。Transwell 实验示:200 倍视野下,si-NC 组 357 ± 31 ,si-DLEU1 组 139 ± 13 ,si-DLEU1 组侵袭细胞数少于 si-NC 组($t=11.23, P<0.001$,见图 2)。

3 讨论

3.1 非编码 RNA 在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤转移是复杂、多步骤调控的生物学过程,原发灶的癌细胞从上皮组织脱落后形成伪足,突破基

表 1 LncRNA DLEU1 表达与临床病理因素间的关系

Tab.1 Relationship between LncRNA DLEU1 expression and clinicopathological characteristics

单位:例

| 组别 | 年龄 | | 性别 | | Enneking 分期 | | 肿瘤大小 | | 远处转移 | | 组织学分级 | | 肿瘤部位 | |
|------------|-------|-------|-------|----|-------------|----------|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|------|
| | ≤18 岁 | >18 岁 | 女 | 男 | I-II A | II B-III | ≤8 cm | >8 cm | 无 | 有 | G1-G2 | G3-G4 | 股骨胫骨 | 其他部位 |
| 高表达组 | 20 | 23 | 16 | 27 | 10 | 33 | 23 | 20 | 26 | 17 | 13 | 30 | 30 | 13 |
| 低表达组 | 16 | 27 | 17 | 26 | 26 | 17 | 27 | 16 | 36 | 7 | 23 | 20 | 33 | 10 |
| χ^2 值 | 0.764 | | 0.049 | | 12.231 | | 0.764 | | 5.780 | | 4.778 | | 0.534 | |
| <i>P</i> 值 | 0.382 | | 0.825 | | 0.000 | | 0.382 | | 0.016 | | 0.028 | | 0.465 | |

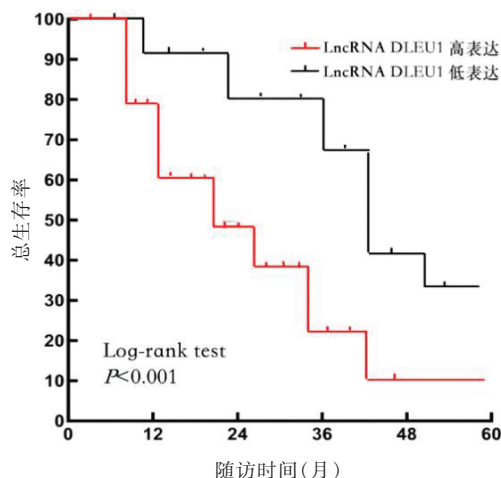


图 1 LncRNA DLEU1 高低表达组骨肉瘤患者生存曲线
Fig.1 Survival curve of osteosarcoma patients with LncRNA DLEU1 high and low expression group

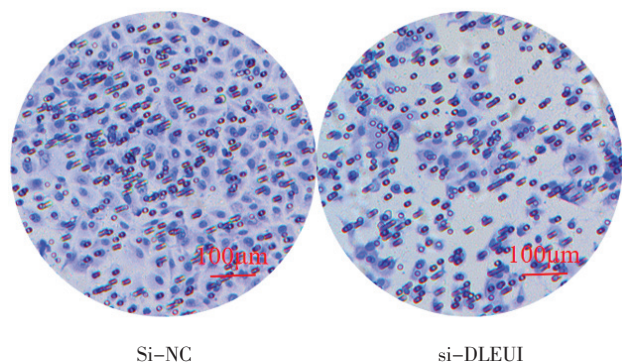


图 2 敲低 LncRNA DLEU1 表达抑制骨肉瘤细胞侵袭(×200)
Fig.2 Knocking down LncRNA DLEU1 inhibit the invasion of osteosarcoma cells (×200)

底层并侵入微血管,经血液循环到达远处靶器官,在远处形成新的肿瘤组织或转移灶^[16]。在这复杂的调控过程中,一系列的关键分子参与了调控过程。比

如,基质金属蛋白酶在降解基底膜时起了关键作用^[17],转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)促进骨肉瘤的发展^[16-17]。近年来非编码 RNA 分子也被报道参与骨肉瘤的侵袭转移过程,并成为了学术界的研究热点。

非编码 RNA 分子包括微小 RNA、环状 RNA 及长链非编码 RNA 分子家族,微小 RNA 对骨肉瘤的影响已有较多文献报道。文献^[18]报道,在骨肉瘤细胞系 U2OS 及 MG63 中,下调 miR-374b 的表达可促进血管内皮生长因子 A 的表达,促进新生血管形成和肺转移。在骨肉瘤细胞系 MG63 及 143B 中,下调 miR-543 表达可促进血管生成素 2 的表达,并引起新生血管形成^[19]。在骨肉瘤细胞系中转染 miR-218 类似物可抑制基质金属酶 2 和 9 的表达,并抑制细胞系迁移和浸润^[20]。越来越多的证据表明,长链非编码 RNA 可稳定存在于血清、血浆或其他体液中,能免受内源性核糖核酸酶的降解,并可用于不同类型的肿瘤诊断和预后预测^[21]。文献报道 MALAT-1 在前列腺癌中显著升高,并可用于诊断前列腺癌^[22]。H19 在胃癌中表达上调,且促进胃癌的侵袭和转移,并与胃癌预后不良相关^[23]。

3.2 LncRNA DLEU1 在骨肉瘤中功能及预后价值

LncRNA DLEU1 基因位于染色体 13q14.3,其首次在慢性淋巴细胞白血病中发现。LncRNA DLEU1 参与细胞增殖、凋亡、自噬和炎症反应等多种生物学过程。LncRNA DLEU1 在实体瘤中高表达,并可调节雌激素受体 1 表达影响乳腺癌进展^[24]。LncRNA DLEU1 在子宫内膜癌中过表达,并通过促进细胞迁移和侵袭发挥致癌作用^[11]。在肾透明细胞癌中^[25],LncRNA DLEU1 在癌组织中高表达,沉默 LncRNA DLEU1 表达可抑制癌细胞增殖和侵袭。在口腔鳞癌中^[26],LncRNA DLEU1 高表达与口腔鳞癌

表 2 Cox 回归分析影响总生存率的危险因素
Tab.2 Cox regression analysis of prognostic factors for overall survival

| 临床参数 | 单因素 | | | 多因素 | | |
|------------------------------------|-------|---------------|--------|-------|--------------|--------|
| | HR 值 | 95% CI | P 值 | HR 值 | 95% CI | P 值 |
| 年龄(≤18 岁 vs >18 岁) | 0.965 | 0.594, 1.378 | 0.643 | | | |
| 性别(女 vs 男) | 1.420 | 0.846, 2.060 | 0.222 | | | |
| Enneking 分期(I - II A vs II B-III) | 4.383 | 2.564, 7.155 | <0.001 | 2.080 | 0.933, 4.636 | 0.073 |
| 肿瘤大小(≤8 cm vs >8 cm) | 1.727 | 1.064, 2.486 | 0.043 | 1.269 | 0.818, 1.969 | 0.287 |
| 远处转移(无 vs 有) | 7.373 | 3.976, 13.306 | <0.001 | 4.108 | 2.169, 7.780 | <0.001 |
| 组织学分级(G1-G2 vs G3-G4) | 3.943 | 2.069, 5.241 | <0.001 | 1.596 | 0.803, 3.171 | 0.182 |
| 肿瘤部位(股胫骨 vs 其他) | 1.852 | 0.873, 2.417 | 0.151 | | | |
| LncRNA DLEU1(低 vs 高) | 2.753 | 1.721, 4.090 | <0.001 | 1.948 | 1.141, 3.641 | 0.012 |

注:HR, 危险比

预后不良相关,下调 LncRNA DLEU1 可抑制肿瘤进展。沉默 LncRNA DLEU1 表达可抑制神经胶质瘤细胞增殖,并促进凋亡^[27]。有趣的是,LncRNA DLEU1 也可起到肿瘤抑制作用。上调 LncRNA DLEU1 表达抑制了伯基特淋巴瘤的致瘤性,反之亦然^[10]。不同类型肿瘤中的 LncRNA DLEU1 的不同功能表明 LncRNA DLEU1 在肿瘤发生中的特殊作用。LncRNA DLEU1 在不同类型肿瘤中发挥的具体功能取决于肿瘤类型和下游靶点的调节。

本研究发现,LncRNA DLEU1 在骨肉瘤组织中高表达,且与恶性临床病理因素相关,提示 LncRNA DLEU1 高表达的骨肉瘤患者恶性程度更高,侵袭能力更强。文献报道^[28]非小细胞肺癌组织中 LncRNA DLEU1 表达显著高于癌旁组织,且与非小细胞肺癌 TNM 分期和淋巴结转移显著相关,即 TNM 分期越高或存在淋巴结转移的患者其表达增加。癌组织中 LncRNA DLEU1 高表达与胃癌晚期 TNM 分期和淋巴结转移显著相关^[23],这与本研究结果类似。

进一步行生存曲线及 Cox 回归模型分析示,LncRNA DLEU1 高表达组 1 年及 5 年总生存率均低于 LncRNA DLEU1 低表达组患者。且 LncRNA DLEU1 高表达为影响骨肉瘤总生存率的独立危险因素。在卵巢癌及口腔鳞癌中,癌组织中 LncRNA DLEU1 高表达的患者生存率显著低于 LncRNA DLEU1 低表达者,且为影响卵巢癌^[12]及口腔鳞癌^[26]患者不良预后的危险因素,提示 LncRNA DLEU1 可用于预测骨肉瘤患者不良预后。

3.3 LncRNA DLEU1 影响骨肉瘤预后的机制

为进一步在分子层面上探讨 LncRNA DLEU1 引起骨肉瘤不良预后的机制。本研究在骨肉瘤细胞系中,转染下调 LncRNA DLEU1 表达,发现敲低 LncRNA DLEU1 后,骨肉瘤侵袭细胞数较对照组减少,表明敲低 LncRNA DLEU1 可抑制骨肉瘤细胞侵袭能力,敲低 LncRNA DLEU1 表达在骨肉瘤中可起抑癌的功能。这可能解释了 LncRNA DLEU1 高表达与骨肉瘤患者恶性临床病理学特征及预后不良相关的原因。

3.4 总结和展望

本研究存在如下不足:本研究为回顾性研究,纳入病例数目较少,尚需要大样本多中心研究证实研究结论;LncRNA DLEU1 参与调节靶向基因和蛋白的更进一步的分子机制也值得更深入的研究。综上,LncRNA DLEU1 在骨肉瘤中高表达,且与恶性临床病理特征相关,是骨肉瘤患者预后不良有价值的生物标志物,抑制 LncRNA DLEU1 表达可抑制骨肉瘤细胞侵袭。

参考文献

- [1] MIRABELLO L, TROISI R J, SAVAGE S A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004; data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [J]. *Cancer*, 2009, 115(7): 1531-1543.
- [2] FERGUSON J L, TURNER S P. Bone cancer: diagnosis and treatment principles [J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(4): 205-213.
- [3] MIRABELLO L, TROISI R J, SAVAGE S A. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(1): 229-234.
- [4] LUETKE A, MEYERS P A, LEWIS I, et al. Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(4): 523-532.
- [5] BACCI G, LONGHI A, FAGIOLI F, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(18): 2836-2845.
- [6] PETRILLI A S, DE CAMARGO B, FILHO V O, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1161-1168.
- [7] MILLER B J, CRAM P, LYNCH C F, et al. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(13): e89.
- [8] HARRISON D J, GELLER D S, GILL J D, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(1): 39-50.
- [9] KONDO Y, SHINJO K, KATSUSHIMA K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1927-1933.
- [10] LEE S, LUO W, SHAH T, et al. The effects of DLEU1 gene expression in Burkitt lymphoma (BL): potential mechanism of chemioimmunotherapy resistance in BL [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 27839-27853.
- [11] DU Y P, WANG L L, CHEN S, et al. LncRNA DLEU1 contributes to tumorigenesis and development of endometrial carcinoma by targeting mTOR [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1191-1200.
- [12] LI X B, LI Z Z, LIU Z W, et al. Long non-coding RNA DLEU1 predicts poor prognosis of gastric cancer and contributes to cell proliferation by epigenetically suppressing KLF2 [J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(3/4): 58-67.
- [13] LIU X L, CHEN R W, LIU L J. SP1-DLEU1-miR-4429 feedback loop promotes cell proliferative and anti-apoptotic abilities in human glioblastoma [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20190994.
- [14] 王晨宇, 华龙, 李兴旺, 等. 长链非编码 RNA 核富集转录体 1 在 HBV 感染相关性肝癌中的表达及意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(21): 3235-3239.
- [15] WANG C Y, HUA L, LI X W, et al. Expression of long non-coding RNA nuclear enrichment transcript 1 in liver cancer tissues of patients with HBV infectio-related liver cancer and its significance [J]. *Chin J Nosocomiology*, 2021, 31(21): 3235-3239. Chinese.
- [16] NIU X H. Interpretation of 2020 NCCN clinical practice guidelines in oncology-bone cancer [J]. *Chin J Surg*, 2020, 58(6): 430-434.
- [17] 冯娜, 宋文霞, 邵立平, 等. 骨肉瘤与尤文肉瘤关键基因 CDC5L 及其生物学功能的生物信息学分析 [J]. *中国骨伤*, 2022, 35(3): 276-280.

FENG N, SONG W X, SHAO L P, et al. Bioinformatics-based identification of key genes CDC5L and related pathways in osteosarcoma and Ewing's sarcoma[J]. China J Orthop Traumatol, 2022, 35(3): 276-280. Chinese.

[17] EGEBLAD M, WERB Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(3): 161-174.

[18] LIAO Y Y, TSAI H C, CHOU P Y, et al. CCL3 promotes angiogenesis by dysregulation of miR-374b/VEGF-A axis in human osteosarcoma cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4310-4325.

[19] WANG L H, TSAI H C, CHENG Y C, et al. CTGF promotes osteosarcoma angiogenesis by regulating miR-543/angiopoietin 2 signaling[J]. Cancer Lett, 2017, 391: 28-37.

[20] JIN J, CAI L, LIU Z M, et al. miRNA-218 inhibits osteosarcoma cell migration and invasion by down-regulating of TIAM1, MMP2 and MMP9[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3681-3684.

[21] QIP, ZHOU X Y, DU X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives[J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 39.

[22] WANG F B, REN S C, CHEN R, et al. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer[J]. Oncotarget, 2014, 5(22): 11091-11102.

[23] ZHOU X Y, YIN C Q, DANG Y N, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 11516.

[24] WU Q, GUO L, JIANG F, et al. Analysis of the miRNA-mRNA-lncRNA networks in ER+ and ER- breast cancer cell lines[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(12): 2874-2887.

[25] HE G Z, YU S Y, ZHOU Q P, et al. LncRNA DLEU1 accelerates the malignant progression of clear cell renal cell carcinoma via regulating miRNA-194-5p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(21): 10920.

[26] NISHIYAMA K, MARUYAMA R, NIINUMA T, et al. Screening for long noncoding RNAs associated with oral squamous cell carcinoma reveals the potentially oncogenic actions of DLEU1[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8): 826.

[27] LV Q L, WANG L C, LI D C, et al. Knockdown lncRNA DLEU1 inhibits gliomas progression and promotes temozolomide chemosensitivity by regulating autophagy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 560543.

[28] ZHANG S, GUAN Y K, LIU X L, et al. Long non-coding RNA DLEU1 exerts an oncogenic function in non-small cell lung cancer[J]. Biomedicine Pharmacother, 2019, 109: 985-990.

(收稿日期:2022-05-15 本文编辑:朱嘉)

· 经验交流 ·

掌指关节处带指动脉神经的 V-Y 成形皮瓣修复中远节指腹缺损

胡继超, 何建, 陈俊波, 步开东

(浙江省荣军医院骨科 嘉兴学院附属第三医院, 浙江 嘉兴 314002)

【摘要】 目的:探讨一种中、远节指腹部软组织缺损创面覆盖、外形重建及感觉、血管修复的手术方法。方法:自 2016 年 1 月至 2020 年 1 月,用掌指关节处带指动脉、神经的 V-Y 成形皮瓣修复治疗 14 例拇指远节、2-4 指中、远节指腹软组织缺损患者。其中男 9 例,女 5 例;年龄 22~69 岁;病程 0.5~2 d。指腹缺损面积约 (2.0~2.5) cm×(1.5~2.0) cm。术中自掌指关节以近至缺损处游离皮瓣,掌指关节处切口设计成“V”形,双侧血管、神经游离至指总动脉、指总神经分叉处。屈曲掌指、近指、远指关节,远节指腹缺损皮瓣远端塑形后缝合覆盖,中节指腹缺损皮瓣前移后吻合指动脉、指神经。术后 3 周患指功能锻炼。观察术后患者手指活动度、指腹感觉、外形等指标。依据中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准评定手术效果。**结果:**14 例皮瓣全部成活,10 例远节指腹缺损者术后指腹即恢复感觉,4 例中节指腹缺损者术后 2~3 个月感觉逐步恢复。13 例患者获得随访,时间 6~20 个月。指腹两点分辨觉 4~6 mm,感觉功能评分达 S3 级以上,指腹形状逼真,皮色、皮温正常,耐磨性、耐寒性好,指关节功能基本正常。依据中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准评定手术效果,功能总评分优 13 例,良 1 例。**结论:**掌指关节处带指动脉、神经的 V-Y 成形皮瓣修复中节或远节指腹缺损,术式简单,风险低,可延长指动脉皮瓣修复范围,恢复指腹外形、血供和感觉,患者满意度高。

通讯作者:胡继超 Email:hujichao1977@163.com

Corresponding author:HU Ji-chao E-mail:hujichao1977@163.com