Vol.20 No.4 Dec. 2022

DOI:10.12113/202107010

# 基于基因组不稳定性相关 IncRNA 的宫颈癌 患者预后模型

康 敏,余敏敏\*

(南京市第二医院/南京中医药大学附属南京医院,南京 210003)

摘 要:结合 TCGA 数据库中宫颈癌的 lncRNA 表达谱和体细胞突变谱,构建基于突变假设的计算框架,鉴定出 36 个与宫颈癌基因组不稳定性相关的 lncRNA;对其共表达的基因功能进行分析,发现与 36 个 lncRNA 共表达的基因在 2-氧代戊二酸代谢过程和 2-氧羧酸代谢通路中富集。构建了基于基因组不稳定性衍生的两个 lncRNA 的基因特征(GILncSig),将 Train 组患者分为高风险组和低风险组,两组患者生存率显著不同,这一结果在 Test 组患者中得到进一步验证。通过独立预后分析,结果显示GILncSig 可独立于其他临床性状,作为宫颈癌患者的整体生存相关独立预后因子。总之,本研究为进一步探讨 lncRNA 在基因组不稳定性中的作用提供了关键的方法和资源,为识别基因组不稳定性相关的肿瘤标志物提供了新的预测方法。

关键词: 宫颈癌; 基因组不稳定性; 长非编码 RNA; 突变表型

中图分类号:R71;R73 文献标志码:A 文章编号:1672-5565(2022)04-264-10

# Prognostic model of cervical cancer patients based on genomic instability-related lncRNA

KANG Min, YU Minmin\*

Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/The Second Hospital of Nanjing, Nanjing 210003, China)

Abstract: Combined with the expression profile of long non-coding RNA (lncRNA) and somatic mutation profile in the genome of cervical cancer in TCGA database, a computational framework based on mutation hypothesis was established. A total of 36 lncRNAs associated with genomic instability of cervical cancer were identified, and the function of their co-expressed genes was analyzed. The genes co-expressed with 36 lncRNAs were enriched in the 2-oxy-glutarate and 2-oxy-carboxylic acid metabolic pathways. Gene signatures (GILncSig) of two lncRNAs derived from genomic instability were determined, and the Train group was divided into a high-risk group and a low-risk group. The survival rates of the two groups were significantly different, which was further validated in the Test cohort. According to independent prognostic analysis, GILncSig was an independent prognostic factor associated with overall survival of cervical cancer patients. In conclusion, this study provides key methods and resources to further investigate the role of lncRNA in genomic instability, and provides a potential new pathway for identifying cancer biomarkers associated with genomic instability.

Keywords: Cervical cancer; Genome instability; Long non-coding RNAs; Mutator phenotype

宫颈癌(Cervical cancer, CC)的发病率和死亡率在女性恶性肿瘤中均排名第二位,仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。在中国,每年死于宫颈癌的女性有5万多名<sup>[2]</sup>。宫颈癌的临床治疗方法包括手术、化疗和放疗,这些治疗手段有效降低了早期宫颈癌患者的死

亡率,但晚期宫颈癌患者的治疗效果不佳<sup>[3]</sup>。因此,迫切需要识别新的肿瘤标志物,对宫颈癌患者的预后进行准确判断,以期指导临床治疗。

有研究证实基因组不稳定性是癌症的驱动因素 之一<sup>[4]</sup>。基因组不稳定性已被确定为一个重要的

收稿日期:2021-07-10;修回日期:2021-10-11.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81472431).

作者简介:康敏,女,在读硕士研究生,研究方向:妇产科学. E-mail:kangmi678@163.com.

<sup>\*</sup>通信作者:余敏敏,女,主任医师,研究方向:妇产科学. E-mail:njyy022@ njucm.edu.cn.

预后因素.基因组不稳定性的积累与肿瘤进展和生 存相关[5]。尽管基因组不稳定性的分子机制尚未 完全了解.但异常转录和转录后调控与基因组不稳 定性有关,显示了分子标记作为基因组不稳定性定 量测量的潜力<sup>[6]</sup>。例如, Christine How<sup>[7]</sup>等研究发 现基因组不稳定性在宫颈癌中具有重要作用,且与 宫颈癌患者的预后显著相关。长链非编码 RNA (lncRNA)是一类无编码蛋白质能力的、长度大干 200 nt 的转录本[8]。近年来,越来越多的体内和体 外实验证明.lncRNA 在不同的生物学过程中发挥着 重要的作用[9-10]特别是 lncRNA 的异常表达可能影 响细胞增殖、肿瘤进展或转移[11-12]。目前已发现大 量的 lncRNA 在各种癌症中异常表达[13-14], 部分在 宫颈癌中异常表达的 IncRNA 与宫颈癌患者的预后 密切相关[15-17]。新的研究证明 lncRNA 在维持基因 组不稳定性方面起到关键作用[18-19]。Mendell[20]等 研究发现一种特定的 IncRNA 即被 DNA 损伤 (NORAD)激活的非编码 RNA,与参与 DNA 复制和 修复的蛋白质相互作用,有助于基因组的稳定性。

虽然一些 lncRNA 已被证实参与了基因组不稳定性,但基因组不稳定性相关的 lncRNA 及其在癌症中的临床意义仍有很大部分未被探索。

本研究基于 TCGA 数据库中宫颈癌的 lncRNA 表达谱和体细胞突变谱,设计了一个基于突变假设的预后模型,以研究 lncRNA 标记作为基因组稳定性指标的可能性,为宫颈癌的预后提供新的研究思路。

## 1 材料和方法

#### 1.1 数据收集

女性宫颈癌患者的临床数据、转录组数据和体细胞突变信息来自癌症基因组图谱(TCGA)数据库(https://portal.gdc.cancer.gov)。我们保留 337 例具有配对 lncRNA 和 mRNA 表达谱、生存信息、体细胞突变信息和常见临床病理特征的女性样本,以供进一步研究。本研究中所有的宫颈癌患者按照批次分为两个组,分别命名为 Train 组和 Test 组。临床和病理特征的简要总结(见表 1)。

Table 1 Clinical information of two groups of patients with cervical cancer 分组依据 总数(%) P 值 组别 Test组(%) Train 组(%) 年龄 ≤65 153(45.4) 74(44.05) 79(46.75) 0.734 9 >65 181(53.71) 92(54.76) 89(52.66) 未知 3(0.89) 2(1.19)1(0.59) 分级 G1-2129(38.28) 65(38.69) 64(37.87) 0.967.6 G3 102(60.71) 199(59.05) 97(57.40) 未知 9(2.67) 1(0.60)8(4.73) 分期 I-II 期 152(45.10) 73(43.45) 79(46.75) 0.613.6 III-IV 期 171 (50.74) 88(52.38) 83(49.11) 未知 14(4.15) 7(4.17) 7(4.14) TNM 分组(T) T1-289(26.41) 45(26.79) 44(26.04) 0.973 6 T3-4244(72.40) 121 (72.02) 123(72.78) 未知 4(1.19) 2(1.19)2(1.18)

157(93.45)

8(4.76)

3(1.79)

46(27.38)

119(70.83)

3(1.79)

303(89.91)

22(6.53)

12(3.56)

99(29.38)

227(67.36)

11(3.26)

表 1 两组宫颈癌患者的临床信息

#### 1.2 基因组不稳定性相关 IncRNA 的鉴定

TNM 分级(M)

TNM 分级(N)

结合 TCGA 数据库中宫颈癌的 lncRNA 表达谱和体细胞突变谱,鉴定基因组不稳定性相关的lncRNA:1)计算每个患者的累积体细胞突变数量;2)患者按体细胞突变累积数量降序排列;3)将前25%的患者定义为基因组不稳定(GU-like)组,最后

M0

M1

未知

N0

N1-3

未知

25%定义为基因组稳定(GS-like)组; 4)使用微阵列显著性分析(SAM)方法比较 GU-like 组和 GS-like 组之间 lncRNA 表达谱;5)两组间差异表达的 lncRNA (logFC>0或 logFC<0, P<0.05)被定义为基因组不稳定性相关的 lncRNA。

146(86.39)

14(8.28)

9(5.33)

53(31.36)

108(63.91)

8(4.73)

0.238 4

0.384 8

#### 1.3 统计分析

采用欧氏距离法和沃德连锁法进行层次聚类分析。采用单因素和多因素 Cox 分析来评估基因组不稳定性相关 IncRNA 的表达水平与总生存率之间的关系。我们构建了一个预后风险模型用于结果预测,公式如下:

GILncSig(patient) = 
$$\sum_{i=1}^{n} coef(lncRNAi) *$$
  
 $expr(lncRNAi)$  (1)

其中,GILncSig(patient)是宫颈癌患者的预后风险值。lncRNAi代表第i个预后lncRNA, expr(lncRNAi)代表患者lncRNAi的表达水平, coef(lncRNAi)表示lncRNAi对预后风险值的贡献,这些评分由多变量Cox分析的回归系数获得。利用预后模型分别计算Train组与Test组各样本的预后风险值。将各组样本的风险值从低到高排序,以Train组中患者的中位风险值作为分界点,将患者分为高GILncSig分值的高风险组和低GILncSig分值的低风险组。采用Kaplan-Meier法计算各预后危险组的生存率和中位生存期,采用log-rank检验评估高风险组和低风险组的生存期差异,其显著性水平为5%。采用多变量Cox回归和分层分析来评估GILncSig是否独立于其他关键临床因素。利用survival ROC包输出所有样本的ROC曲线对GILncSig的预测能力进

行评估。采用 R - version 4.0.3 进行所有统计分析<sup>[21]</sup>。

#### 1.4 功能富集分析

通过皮尔逊相关系数来衡量配对的 lncRNA 和mRNA 的表达是否具有相关性,前 10 个 mRNA 被认为是 lncRNA 共同表达的相关伴侣。为了预测lncRNA 的潜在功能,使用 R 语言的 clusterProfiler 数据包对 lncRNA 共表达的 mRNA 进行 GO 和 KEGG的功能注释、分类或通路分析。

## 2 结 果

#### 2.1 基因组不稳定性相关 IncRNA 的鉴定

为了识别与基因组不稳定性相关的 lncRNA,计算每个患者的体细胞突变累积数量并按降序排列。根据体细胞突变的累积数量,将前 25%(n=73) 患者分配到 GU-like 组和最后 25%(n=74) 名患者分配到 GS-like 组。然后比较 GU-like 组 73 例患者和 GS-like 组 74 例患者的 lncRNA 表达谱,发现差异显著的 lncRNA。通过 Wilcoxon 检验,总共 36 个 lncRNA 具有显著差异(logFC>0 或 logFC<0,P<0.05)。其中,在 GU-like 组中发现 9 个 lncRNA 上调,27 个lncRNA 下调(见图 1)。

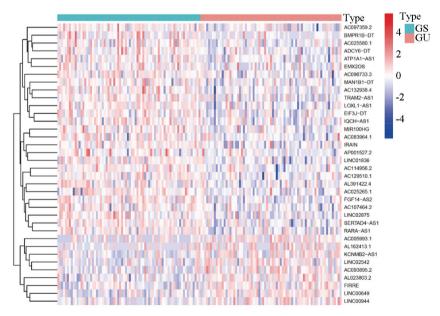


图 1 差异表达的基因组不稳定性相关 IncRNA

Fig.1 Differentially expressed genomic instability-related lncRNAs

注:表达越高或越低,颜色越深(红色上调,蓝色下调).

利用 36 个差异表达 lncRNA 的集合,对来自 TCGA 数据库的 337 名宫颈癌患者进行了无监督层 次聚类分析,结果(见图 2a)。根据 36 个差异表达 的 lncRNA 的表达水平,将 337 个样本分为两组。两 组样本的体细胞突变模式有显著差异。体细胞突变累积数量较多的组命名为 GU-like 组,另一组命名为 GS-like 组。 GU-like 组体细胞突变累积数量中位数显著高于 GS-like 组 (P<0.01,Mann-Whitney U 检

验;见图 2b)。接下来,比较了 UBQLN4 基因(一个新发现的基因组不稳定性驱动因子)在两组中的表达水平。结果(见图 2c),GU-like 组中 UBQLN4 的表达水平与 GS-like 组无明显差异(P=0.51, Mann-Whitney U检验)。为了确定 36 个 lncRNA 的潜在功能和通路是否与基因组不稳定性相关,通过 GO 和KEGG 富集分析来预测其潜在功能。首先筛选出 36 个差异表达的 lncRNA 相关的蛋白编码基因(protein coding genes, PCGs)PCGs,挑选出与每个 lncRNA 相关性最高的前 10 个 PCGs。构建了一个 lncRNA

mRNA 共表达网络,其中节点为 lncRNA 和 mRNA,如果它们相互关联,则 lncRNA 和 mRNA 连接在一起(见图 2d)。对 lncRNA 相关的 PCGs 进行 GO 富集分析,以确定 PCGs 的功能。关于生物过程,该网络中的 PCGs 主要与 2-氧代戊二酸代谢过程显著相关。细胞组分中 GO 含量最高的是运动纤毛。此外,在分子功能方面,GO 含量最高的是转移酶活性,转移含氮基团(见图 2e)。对 lncRNA 相关的 PCGs 进行KEGG 通路分析,我们发现其与 2-氧代羧酸代谢通路显著相关(见图 2e)。

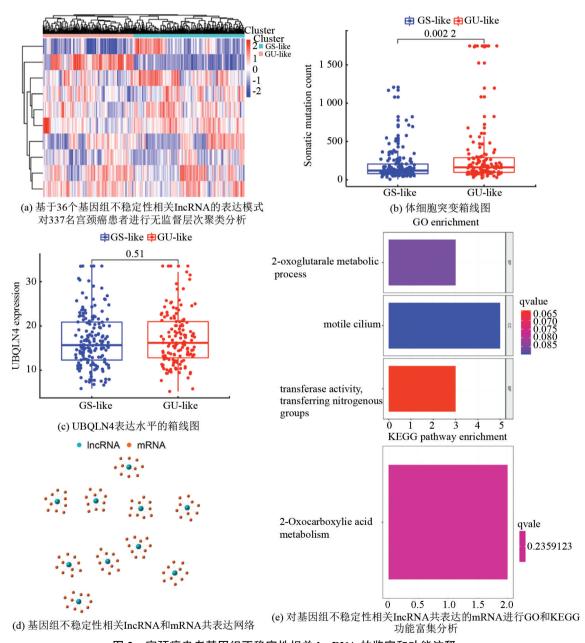


图 2 宫颈癌患者基因组不稳定性相关 IncRNA 的鉴定和功能注释

Fig. 2 Identification and functional annotation of lncRNAs related to genomic instability in patients with cervical cancer

\*注:(a) 左边为 GU-like 组, 右边为 GS-like 组, 表达越高或越低, 颜色越深(红色上调, 蓝色下调), (b) 红色簇代表 GU-like 组, 蓝色代表 GS-like 组, P=0.002 2, (c) 红色簇代表 GU-like 组, 蓝色代表 GS-like 组, P=0.51, (d) 显示基因组不稳定性相关 lncRNA 共表达相关性排名前十的 PCGs(红色点代表 mRNA, 蓝色点代表 LncRNA), (e) 分析了基因组不稳定性相关 lncRNA 共表达基因的 GO 注释和 KEGG 途径的显著富集。

# 2.2 构建用于 Train 组结果预测的基因组不稳定性 IncRNA 预后风险评分

为了进一步研究这些 IncRNA 与宫颈癌患者生 存预后之间的关系,将 TCGA 数据库下载的 337 例宫 颈癌患者分为 Train 组(n=169)和 Test 组(n=168)。 为了筛选与预后相关的 lncRNA,采用单因素 Cox 分析 分析 36 个基因组不稳定性相关 IncRNA 的表达水平 与 Train 组中病人生存时间和生存状态的关系.2 个基 因组不稳定性相关 lncRNA (AC107464.2 和 AP001527.2)被确定为宫颈癌预后相关 lncRNA(P< 0.05)。根据单因素 Cox 分析系数和两个预后相关 lncRNA 的表达水平来构建预后风险模型(GILncSig) 评估宫颈癌患者的预后风险值: GILncSig 分值= (-1.201 8×AC107 464.2 的表达量)+(0.091 6× AP001527.2的表达量)。在 GILncSig 中, AP001527.2 的系数是正值,说明它可能是宫颈癌生存预后相关 危险因素,其高表达与预后不良有关,AC107464.2 的系数是负值,说明它可能是宫颈癌预后相关保护 性因素,其高表达与更长的生存期相关。根据预后 风险模型得到 Train 组中每个患者的风险值,然后以 中位风险值作为分界点将这些患者分为不同的预后 组。风险值大于等于中位风险值的组命名为高风险 组,风险值小于中位风险值的组命名为低风险组。 Kaplan-Meier 分析显示低风险组患者的生存结局明 显优于高风险组患者(P<0.001;见图 3a)。高风险 组 5 年生存率为 11.8%, 低风险组为 15.7% (见图 3a)。对 GILncSig 进行 ROC 曲线分析,得出曲 线下面积(AUC)为 0.762 (见图 3b)。我们根据风险 值对训练集中的患者进行排序,观察两个预后相关 lncRNA 的表达水平、患者体细胞突变数和 UBQLN4 的表达水平如何随着风险值的增加而变化 (见图 3c)。在 低 风 险 患 者 中, 风 险 lncRNA AP001527.2 表达水平下调,而保护性 lncRNA

AC107464.2 表达水平上调,与高风险组患者的表达模式相反(见图 3c)。比较高风险组和低风险组患者体细胞突变模式和 UBQLN4 表达模式,高风险组患者躯体突变的数量与低风险组患者无明显差异(P=0.078, Mann-Whitney U 检验;见图 3d),此外,UBQLN4 在两组患者中表达水平无明显差异(P=0.28, Mann-Whitney U test;见图 3e)。

#### 2.3 在 Test 组中 GILncSig 的独立验证

为了评估 GILncSig 的准确性,在 Test 组中验证其预后作用。将 Train 组中得到的 GILncSig 分值和中位风险值应用到 Test 组中,将患者分为两组,低风险组 72 例,高风险组 80 例(见图 4a)。高风险组和低风险组患者生存率具有明显差异(P<0.05),与Train 组趋势一致。

对 GILncSig 进行时间依赖性 ROC 曲线分析,得出曲线下面积(AUC)为 0.782 (见图 4b)。随后,根据评分对 Test 的患者进行排序,观察基因组不稳定性相关 lncRNA、患者体细胞突变数和 UBQLN4 的表达水平随着风险值增加而变化的情况(见图 4c)。与 Train 组结果相似的是,在低风险患者中,风险lncRNA AP001527.2 表达水平下调,保护性 lncRNA AC107464.2 表达水平上调,而高风险患者中两者表达情况正好相反(见图 4c)。同样,体细胞突变模式在高风险组中和低风险组中无明显差异(P=0.058,见图 4d),UBQLN4 表达模式在两组中也无明显差异(P=0.53,见图 4e)。

#### 2.4 独立预后分析

为了评估 GILneSig 的预后作用是否独立于常见的临床变量,对年龄、病理分级和 GILneSig 进行了多变量 Cox 回归分析。结果显示,在调整年龄、病理分级后, GILneSig 与各组的总生存率显著相关(见表2)。说明 GILneSig 是与宫颈癌患者的整体生存相关的独立预后因子。

表 2 单因素和多因素 COX 回归分析 GILncSig 与不同病人组的总生存率

Table 2 Univariate and multivariate COX regression analyses of GILncSig and overall survival in different patient groups

分组	单因素回归分析			多因素回归分析		
	风险比(HR)	95%置信区间	P-值		95%置信区间	P-值
Training组 (n=153)						
GILncSig(高/低)	1.127	1.065-1.194	< 0.001	1.127	1.065-1.194	< 0.001
年龄	1.013	0.986-1.041	0.341			
分级(G1/G2/G3)	1.085		0.788			
Testing 组(n=153)						
GILncSig(高/低)	1.016	0.996-1.035	< 0.001	1.126	1.065-1.191	< 0.001
年龄	0.885	0.473-1.656	0.115			
分级(G1/G2/G)	0.970	0.635-1.484	0.889			

#### 2.5 GILncSig 预测结果与 TTN 突变状态无明显 差异

统计了每个基因在样本中的突变情况,其中发生 TTN 基因突变的样本数最多。进一步分析显示,在 Train 组、Test 组和 TCGA 组中,高风险组 TTN 突变患者的比例与低风险组无明显差异(见图 5a)。进一步检验 GILncSig 与 TTN 突变状态相比有更好的预测结果。当 GILncSig 应用于 TTN 野生型(TTN-

wild) 患者时, GILncSig 将 TTN-wild 患者分为 TTN Wild/GS-like 组和 TTN Wild/GU-like 组,当 GILncSig 应用于 TTN 突变型(TTN-Mutation) 患者时, TTN-Mutation 患者被 GILncSig 分为 TTN Mutation/GS-like 组和 TTN Mutation/GU-like 组(见图 5b)。GILncSig 对 TTN Wild/GS-like 组、TTN Wild/GU-like 组、TTN Mutation/GS-like 组和 TTN Mutation/GU-like 组 4 种风险组的生存曲线无明显差异(P=0.581)。

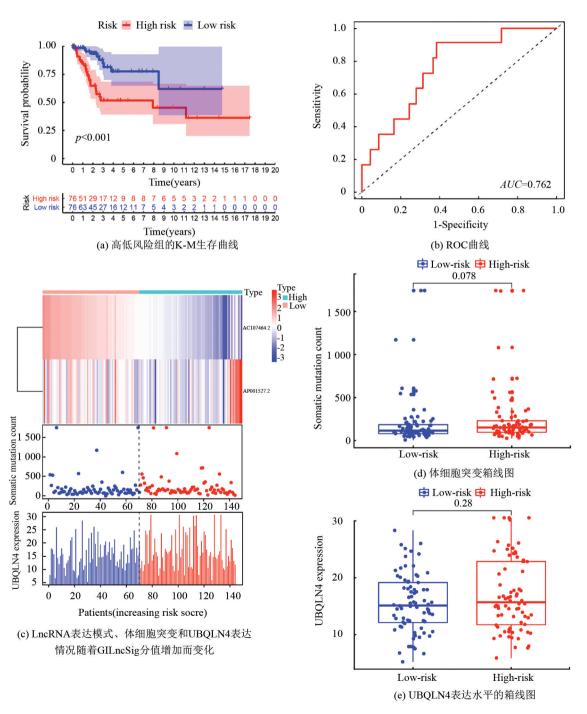


图 3 在 Train 组中识别基因组不稳定性衍生的 GILncSig 得分用于预测结果

Fig. 3 Identifying GILncSig score derived from genomic instability in Train group for results prediction

\*注:(c)左边为低风险组,右边为高风险组,表达越高或越低,颜色越深(红色上调,蓝色下调),(d) 红色簇代表 GU-like 组,蓝色代表 GS-like 组,P=0.078,(e)红色簇代表 GU-like 组,蓝色代表 GS-like 组,P=0.28.

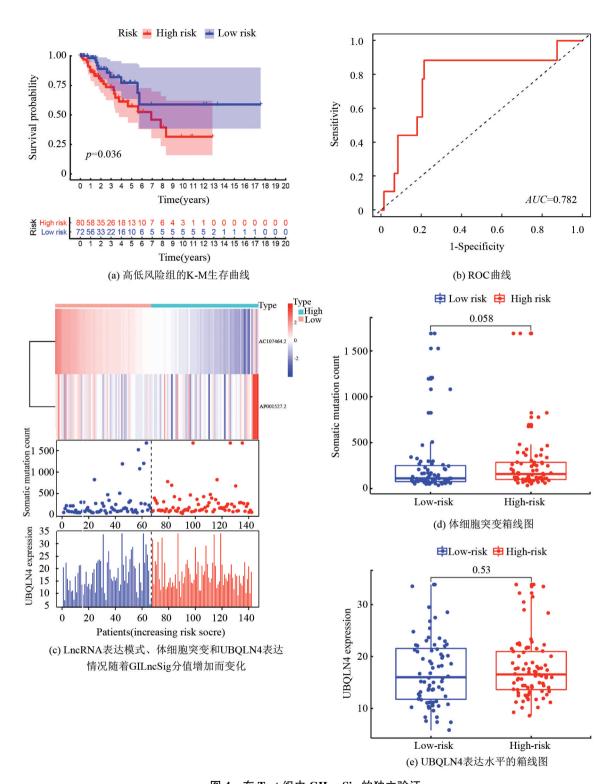


图 4 在 Test 组中 GILncSig 的独立验证 Fig.4 Independent validation of GILncSig in test group

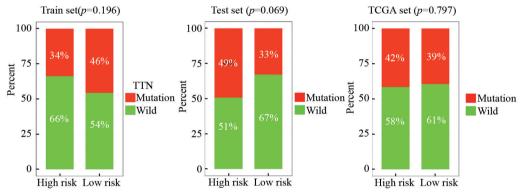
\*注:(c) 左边为低风险组,右边为高风险组,表达越高或越低,颜色越深(红色上调,蓝色下调),(d) 红色簇代表 GU-like 组,蓝色代表 GS-like 组,P=0.058,(e)红色簇代表 GU-like 组,蓝色代表 GS-like 组,P=0.53.

# 3 讨论

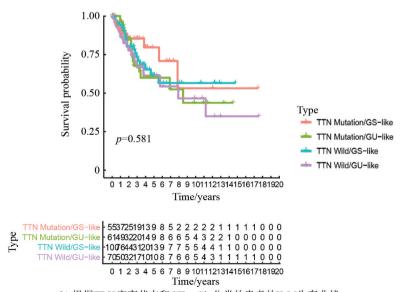
在近几十年中,随着 HPV 疫苗接种和早期联合 筛查的应用,宫颈癌的发病率和死亡率有下降趋势, 但发展中国家的宫颈癌发病率仍然很高,且患者往往预后不佳<sup>[22]。</sup>因此,确定可靠的新生物标志物来预测宫颈癌的生存预后至关重要。基因组不稳定性被认为是大多数癌症所共有的特征<sup>[23-24]</sup>。基因组不稳定性在癌症进展和复发中起着重要的主导作

用,表明基因组不稳定性的模式和程度具有重要的 诊断和预后意义[25-26]。近几年, IncRNA 作为一种新 型的 ncRNA.已被证实是肿瘤生物学过程的重要组 成部分,其在癌症中的异常表达与疾病发生发展密 切相关,可能有作为患者预后标志物的潜力[27-29]。 随着对 lncRNA 功能机制研究的不断深入,认识到 lncRNA 对基因组稳定性也具有至关重要的作 用[30-31]。已经做了一些研究,但全基因组识别基因 组不稳定性相关的 IncRNA 以及系统探索其在癌症 中的临床意义仍处于初阶阶段。因此,开发了一个 结合 lncRNA 表达和肿瘤突变表型来识别基因组不 稳定性相关 IncRNA 的预测模型。随后我们结合 lncRNA 表达谱和宫颈癌体细胞突变谱作为研究对 象,鉴定了36个新的基因组不稳定性相关的 lncRNA。通过对 36 个与基因组不稳定性相关 lncRNA 共表达的基因的功能分析, 我们的观察发 现,与36个 lncRNA 共表达的基因在2-氧代戊二酸 代谢过程和 2-氧羧酸代谢通路中富集。2-氧代戊

二酸的代谢异常可能会影响 2-氧代戊二酸依赖的 加氧酶(20GXs)的活性。2-氧代戊二酸依赖的加氧 酶(20GXs)的活性改变可能会影响其核酸修复、转 录/蛋白生物合成调节等生物功能,并与某些肿瘤的 基因组不稳定性相关[32]。接下来,我们研究了基因 组不稳定性相关的 lncRNA 是否可以预测宫颈癌的 临床结果,并产生了包含两个基因组不稳定性相关 的 lncRNA(AC107464.2 和AP001527.2)的预后风险 模型(GILncSig)。GILncSig 将 Train 组患者分成两个 风险组,两组患者存活率有显著差异,这在 Test 组中 得到了验证。高风险组 TTN 突变患者的比例与低风 险组无明显差异.这说明 GILncSig 的预后意义与单独 的TTN 突变状态无明显差异。虽然我们的研究为更 好地评估宫颈癌患者的基因组不稳定性和预后提供 了重要的见解。此外,GILncSig 是基于突变假设的计 算框架来识别的,因此,还需要进一步的生物学功能 研究.以了解 GILncSig 在维持基因组不稳定性方面的 调节机制。



(a) 在Train组、Test组和TCGA组中高风险和低风险患者中TTN突变的比例



(b) 根据TP53突变状态和GILncSig分类的患者的K-M生存曲线

图 5 GilncSig 与 TTN 体细胞突变之间的关系

Fig.5 Relationship between GilncSig and TTN somatic mutation

\*注:(a)红色代表存在 TTN 突变,绿色代表不存在 TTN 突变.

## 4 结 论

提出了一个基于突变假设的计算框架来识别与基因组不稳定性相关的 lncRNA,为进一步研究 lncRNA 在基因组不稳定性中的作用提供了重要的途径和资源。通过将 lncRNA 表达谱、体细胞突变谱和宫颈癌临床信息结合在一起研究,确定了一个由基因组不稳定性衍生的预后风险模型(GILncSig)作为一个独立的预后标志物来对宫颈癌患者的危险亚组进行分层,在独立的患者队列中成功验证。通过进一步的前瞻性研究,GILncSig 可能对宫颈癌患者的基因组不稳定性和制定治疗策略方面具有重要意义。

# 参考文献(References)

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68 (6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] LIU X, SONG J, ZHANG Y, et al. ASF1B promotes cervical cancer progression through stabilization of CDK9 [J]. Cell Death, Disease, 2020, 11 (8): 705. DOI: 10.1038/s41419-020-02872-5.
- [3] 张科,杜国波,谭榜宪. 长链非编码 RNA 与宫颈癌预后关系研究进展[J]. 医学综述,2020,26(2):274-279. ZHANG Ke, DU Guobo, TAN Bangxian. Research progress in relationship between long non-coding RNA and prognosis of cervical cancer[J]. Medical Recapitulate, 2020,26(2): 274-279. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1006-2084. 2020. 02. 013
- [4] NEGRINI S, GORGOULIS V G, HALAZONETIS T D. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2010, 11 (3): 220 228. DOI: 10.1038/nrm2858.
- [5] KOICHI S, SUMIKO O, CHIKAKO T, et al. The genomic damage estimated by arbitrarily primed PCR DNA finger-printing is useful for the prognosis of gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2003, 125(5):1330-1340. DOI:10.1016/j. gastro.2003.07.006.
- [6] OTTINI L, FALCHETTI M, LUPI R, et al. Patterns of genomic instability in gastric cancer: clinical implications and perspectives [J]. Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 2006, 17(S7): vii97. DOI:10.1093/annonc/mdl960.
- [7] CHRISTINE H, JEFF B, JONATHAN S, et al. Chromosomal instability as a prognostic marker in cervical cancer [ J ].

- BMC Cancer, 2015, 15 (1): DOI: 10.1186/s12885-015-1372-0.
- [8] MATTICK J S, RINN J L. Discovery and annotation of long noncoding RNAs [J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2015, 22(1):5. DOI:10.1038/nsmb.2942.
- [9] KOZIOL M J, RINN J L. RNA traffic control of chromatin complexes [J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2010, 20(2);142. DOI; 10.1016/j.gde.2010.03.003.
- [10] WANG L, ZHOU D, TU J, et al. Exploring the stability of long intergenic non-coding RNA in K562 cells by comparative studies of RNA-Seq datasets [J]. Biology Direct, 2014, 9(1):1-15. DOI:10.1186/1745-6150-9-15.
- [11] ANNA S C, YUMI K, YUSUKE Y, et al. The emerging roles of long non-coding RNA in cancer [J]. Cancer Science, 2018, 109. DOI:10.1111/cas.13642.
- [12]吴茵,赵兰静,潘杰.长链非编码 RNA 在宫颈癌发生发展及预后中作用的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(10):1278-1280.
  - WU Yin, ZHAO Lanjing, PAN Jie. Research progress on the role of long non-coding RNAs in the development and prognosis of cervical cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2020, 27 (10): 1278 1280. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2020.10.34.
- [13] BARTONICEK N, MAAG J, DINGER M E. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements [J]. Molecular Cancer, 2016, 15(1):43. DOI:10.1186/s12943-016-0530-6.
- [14] HUARTE M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. Nature Medicine, 2015, 21(11):1253. DOI:10.1038/nm. 3981.
- [15] 邢瑶, 孟碧, 刘阳晨. lncRNA 在宫颈癌预后中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 2018-2021.

  XING Yao, MENG Bi, LIU Yangchen. Research progress of lncRNA in prognosis of cervical cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(11): 2018-2021. DOI: 10.
- 3969/j.issn.1672-4992.2019.11.040.
  [16]张妍,李娟,齐丽荣,等.利用生物信息学分析方法识别子宫颈癌患者预后相关长链非编码 RNA[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(10):1222-1226.DOI:10.13315/
  - j.cnki.cjcep.2020.10.021.

    ZHANG Yan, LI Juan, QI Lirong, et al. Identification of prognostic lncRNA in patients with cervical cancer by bioinformatics analysis[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 36(10):1222-1226. DOI:10. 13315/j.cnki.cjcep.2020.10.021.
- [17]底斐瑶,王一鹤,底泽亚,等. 基于 TCGA 数据库确定宫 颈癌预后免疫相关性长链非编码 RNA 并构建预后模型 [J].世界最新医学信息文摘,2020,20(87):34-37+39. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2020.87.011.
  - DI Feiyao, WANG Yihe, DI Zeya, et al. Identifying immune-related lncRNA and constructing prognostic model

- in cervical cancer patients based on TCGA database [J]. World Latest Medicine Information, 2020, 20(87):34-37+39.DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2020.87.011.
- [18] LIU Hong. Linking lncRNA to genomic stability [J]. Science China (Life Sciences), 2016, 59 (3):119-120. DOI:10.1007/s11427-016-5009-6.
- [19] D'ALESSANDRO G, FAGAGNA F. Long non-coding RNA in the control of genome stability and cancer phenotypes [J]. Non-coding RNA Investigation, 2018, 2:13-13. DOI:10.21037/ncri.2018.03.01.
- [20] MUNSCHAUER M, NGUYEN C T, SIROKMAN K, et al. Publisher Correction: The NORAD lncRNA assembles a topoisomerase complex critical for genome stability [J]. Nature, 2018, 563. DOI:10.1038/s41586-018-0584-2.
- [21] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. clusterProfiler; an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. Omics-A Journal of Integrative Biology, 2012, 16(5);284-287.DOI; 10.1089/omi.2011.0118.
- [22] ARBYN M, CASTELLSAGUE X, SARAIYA M, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008[J]. Annals of Oncology, 2011, 22(12).DOI:10.1093/annonc/mdr015.
- [23] BARTKOVA J, HOREJSI Z, KOED K, et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis [J]. Nature, 2005, 434 (7035): 864-870. DOI:10.1038/nature03482.
- [24] GORGOULIS V, VASSILIOU L, KARAKAIDOS P, et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions [J]. Nature, 2005, 434(7035):907-913. DOI:10.1038/nature03485.
- [25] KRONENWETT U, PLONER A, ZETTERBERG A, et al. Genomic instability and prognosis in breast carcinomas[J].

- Cancer Epidemiol Biomarkers Preview, 2006, 15 (9): 1630–1635. DOI:10.1158/1055–9965.EPI-06-0080.
- [26] METTU R, WAN Y W, HABERMANN J K, et al. A 12-gene genomic instability signature predicts clinical outcomes in multiple cancer types[J]. The International of Biological Markers, 2010, 25 (4); 219 228. DOI; 10.5301/JBM. 2010.6079.
- [27] RAJNISH A G, NILAY S, KEVIN C W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. Nature, 2010, 464 (7291): 1071-1076. DOI:10.1038/nature08975.
- [28] HUARTE M. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? [J]. Human Molecular Genetics, 2010, 19(R2): 152-61.DOI:10.1093/hmg/ddq353.
- [29] PRENSNER J R, IYER M K, BALBIN O A, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression [J]. Nature Biotechnology, 2011, 29(8):742-749.DOI:10.1038/nbt.1941.
- [30] MUNSCHAUER M, NGUYEN C T, SIROKMAN K, et al. The NORAD lncRNA assembles a topoisomerase complex critical for genome stability [J]. Nature, 2018, 561 (7721);132-136.DOI: 10.1038/s41586-018-0453-z.
- [31] WANG L H, LEI J, AN X, et al. GUARDIN is a p53-responsive long non-coding RNA that is essential for genomic stability [J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(4):492-502. DOI:10.1038/s41556-018-0066-7.
- [32] ISLAM M S, LEISSING T M, CHOWDHURY R, et al. 2-Oxoglutarate-dependent oxygenases [J]. Annual Review of Biochemistry, 2018,87:585-620. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-044724.