

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.004

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.004>

长非编码反义 RNA FMR1-AS1 及其正义 RNA FMR1 在宫颈癌中的表达

黄秋霞, 欧海玲, 黄克强, 刘姗姗

(广西中医药大学第一附属医院病理科, 南宁 530023)

[摘要] 目的: 通过整合计算多中心样本研究长非编码反义RNA FMRP翻译调节因子1反义RNA 1 (FMRP translational regulator 1 antisense RNA 1, FMR1-AS1)与相应正义RNA FMR1在宫颈癌中的表达。方法: 从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库检索并下载宫颈癌相关高通量数据集。箱图和独立样本 t 检验用于比较宫颈癌组织与非癌宫颈组织中FMR1-AS1、FMR1的表达差异。整合计算标准化均数差(standard mean difference, SMD)用于综合探究FMR1-AS1、FMR1在宫颈癌中的表达水平。使用Pearson相关分析研究FMR1-AS1与FMR1表达的相关性。基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)用于研究相关的信号通路。结果: 合并SMD的结果显示FMR1-AS1在宫颈癌组织中高表达(SMD=0.63, 95%CI: 0.15~1.11)。同时, 合并1 018例样本(678例宫颈癌组织, 340例正常宫颈组织)的结果表明FMR1在宫颈癌组织中的表达显著高于正常宫颈组织(SMD=0.49, 95%CI: 0.32~0.67)。Pearson相关分析表明: FMR1-AS1与FMR1在宫颈癌组织中的表达呈显著正相关(Pearson's $r=0.4463$, $P<0.00001$)。GSEA结果表明FMR1-AS1和FMR1可能参与基因表达调控相关通路。结论: FMR1-AS1与FMR1在宫颈癌组织中的表达显著上调且两者呈正相关, 两者可能共同发挥促癌作用, 值得进一步研究二者潜在的调控机制。

[关键词] FMR1-AS1; 反义RNA; 长非编码RNA; FMR1; 宫颈癌

Expression levels of long non-coding antisense RNA FMR1-AS1 and its sense-strand RNA FMR1 in uterine cervical cancer

HUANG Qiuxia, OU Hailing, HUANG Keqiang, LIU Shanshan

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

Abstract **Objective:** To explore the expression level of long non-coding antisense RNA FMRP translational regulator 1 antisense RNA 1 (FMR1-AS1) and its relative sense-strand RNA FMR1 in uterine cervical cancer (UCC) through

收稿日期 (Date of reception): 2022-04-07

通信作者 (Corresponding author): 欧海玲, Email: ohl402@126.com

基金项目 (Foundation item): 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题 (Z2016658)。This work was supported by the Scientific Research Project of the Health and Family Planning Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region, China (Z2016658).

integrated calculation. **Methods:** UCC-related high-throughput datasets were downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) databases. Boxplots and Student's *t*-test were conducted to compare the differences of FMR1-AS1 and FMR1 expression in UCC and normal cervical tissues. Pooled standard mean difference (SMD) was utilized to investigate the expression level of FMR1-AS1 and FMR1 in UCC. Pearson's correlation analysis was performed to study the correlation of FMR1-AS1 and FMR1 expression in UCC. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to discuss the relative signaling pathway. **Results:** The result of pooled study revealed that FMR1-AS1 was overexpressed in UCC (SMD=0.63, 95%CI: 0.15 to 1.11). Meanwhile, the expression of FMR1 in UCC was also higher than that in normal cervical tissues via combination of 1 018 samples (678 cases of UCC and 340 cases of normal cervical tissues; SMD=0.49, 95%CI: 0.32 to 0.67). The result of Pearson's correlation analysis demonstrated that expression of FMR1-AS1 and FMR1 was positively correlated in UCC. The results of GSEA revealed that FMR1-AS1 and FMR1 may participate the regulation of gene expression pathway. **Conclusion:** FMR1-AS1 and FMR1 were significantly upregulated in UCC tissues and were positively correlated. FMR1-AS1 and FMR1 may jointly facilitate tumorigenesis in UCC, which deserves further research.

Keywords FMR1-AS1; antisense RNA; long non-coding RNA; FMR1; uterine cervical cancer

宫颈癌(uterine cervical cancer, UCC)是女性生殖系统中第2大肿瘤, 每年导致约30万名女性死亡, 是女性癌症相关死亡的第4大病因^[1-2]。国际癌症研究机构^[3]的统计表明: 2020年全球共有60.4万例UCC新增病例, 共有34.2万例死亡病例。根据中国医学科学院国家肿瘤临床医学研究中心^[4]的预测, 2022年中国将有111 820例UCC新增病例, 共61 579例死亡病例。众所周知, 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的感染在UCC的发生发展中起到了十分重要的作用; 此外, 吸烟、多次分娩、性传播疾病也在一定程度上影响了UCC的发生发展^[5-6]。HPV疫苗的接种使UCC和宫颈上皮内瘤变的发病率有了一定程度的下降^[7-8], 然而仍有一部分与HPV无关的UCC病例难以在早期通过筛查手段发现。因此, 有必要研究UCC发生发展相关的分子事件。

长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200 nt且不翻译为蛋白质的核酸分子。研究^[9]表明lncRNA在UCC的发生发展中起到了关键作用。天然反义RNA是指在细胞中由编码蛋白的DNA链的互补链编码的转录本, 其中大部分为lncRNA。多项研究^[10-13]表明反义RNA在UCC中起到了不同的作用。其中, FMRP翻译调节因子1反义RNA1 (FMRP translational regulator 1 antisense RNA 1, FMR1-AS1) 位于Xq27.3, 其编码链与FMR1的编码链互补。有研究^[14]表明: FMR1-AS1在女性食管癌患者中的表达显著上调。FMR1在结直肠癌组织中的表达

水平显著高于正常组织^[15]。然而, 仍未有研究报道FMR1-AS1、FMR1在UCC中的异常表达。基于此, 本研究展开大样本量的整合研究来探讨FMR1-AS1、FMR1在UCC中的表达水平。

本研究通过检索基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)、癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)等高通量数据库, 收集UCC相关的公共数据集, 通过整合计算标准化均数差(standard mean difference, SMD)来研究FMR1-AS1、FMR1在UCC中的表达, 同时借助基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)来探究FMR1-AS1、FMR1在UCC中相关的信号通路, 为之后进一步研究FMR1-AS1在UCC发生发展中的作用提供基础。

1 材料与方法

1.1 数据收集与处理

通过检索GEO、ArrayExpress、TCGA、Sequence Read Archive数据库中UCC相关的高通量数据集, 收集全球范围内与UCC相关的RNA芯片及RNA测序数据集。纳入标准: 1)数据集来源于人类UCC与正常宫颈组织且均 ≥ 3 例; 2)样本未经放射治疗、化学治疗等处理; 3)表达矩阵可获取, 且具有对应的探针注释文件; 4)数据集包含FMR1-AS1或FMR1的表达量。截至2022年3月5日, 经排除ArrayExpress和Sequence Read Archive数据库中重复的数据集, 本研究共纳入19个数据集(表1)。将

同一平台的数据集合并, 使用R语言(v4.0.4)软件包sva中的Combat函数移除批次效应。

1.2 FMR1-AS1 与 FMR1 在 UCC 组织中的表达

使用箱图评估FMR1-AS1、FMR1在UCC组织与正常宫颈组织中的表达差异, 此过程借助GraphPad Prism 8软件实现。同时, 使用整合计算SMD以综合评估FMR1-AS1、FMR1的表达水平, 整合计算的过程在Stata v15.1 (TX, USA)完成。当异质性 $I^2 < 50\%$ 时, 合并SMD使用固定效应模型完成; 反之, 使用随机效应模型完成^[16-17]。Egger's检验用于判断结果是否有显著的发表偏倚。

1.3 FMR1-AS1 与 FMR1 区分 UCC 组织与正常宫颈组织的准确性

利用GraphPad Prism 8软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线, 以分别评估FMR1-AS1、FMR1区分UCC组织的

能力。此外, 在Stata软件中绘制综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristics, SROC)曲线以评估FMR1-AS1、FMR1的区分能力。

1.4 生存分析

采用R语言软件包survival进行Kaplan-Meier (K-M)生存分析, Cox回归分析用于检验FMR1与FMR1-AS1对UCC患者预后的影响。

1.5 GSEA

将TCGA数据库来源的UCC样本按FMR1-AS1、FMR1表达量的中位值分别分为高低表达组, 利用GSEA软件(v4.1.0)进行富集分析。从MSigDB数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)下载文件c2.cp.kegg.v7.4.symbols.gmt作为参考基因集, 以分别评估FMR1-AS1、FMR1相关的信号通路。

表1 纳入数据集的基本信息

Table 1 Basic information of included data set

Data set	Platform	Country	UCC sample	Normal control
GSE7803	GPL96	USA	28	17
GSE9750	GPL96	USA	42	24
GSE46857	GPL7025	India	25	4
GSE27678	GPL571	UK	32	12
GSE63678	GPL571	USA	5	5
GSE6791	GPL570	USA	20	8
GSE27678	GPL570	UK	31	2
GSE63514	GPL570	USA	28	100
GSE75132	GPL570	Germany	7	21
GSE39001	GPL201	Mexico	43	12
GSE7410	GPL1708	Netherlands	40	5
GSE55940	GPL16238	China	5	5
GSE122697	GPL10558	India	14	5
GSE67522	GPL10558	UK	20	22
TCGA_GTE _x _UCC	RNA-seq	USA	306	81
GSE145372	GPL20795	China	4	4
GSE149763	GPL18573	China	3	3
GSE167362	GPL24676	China	3	3
GSE138080	GPL4133	Netherlands	25	10

1.6 统计学处理

采用GraphPad Prism 8软件进行数据分析。独立样本 t 检验用于比较UCC与正常宫颈组织中FMR1-AS1、FMR1的表达差异, Pearson相关分析用于评估FMR1-AS1与FMR1表达的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FMR1-AS1 在 UCC 中的表达水平

在本研究纳入的数据集中, 4个数据集包含FMR1-AS1的表达量。其中, 在TCGA_GTEEx_UCC中, FMR1-AS1在UCC组织中的表达显著高于正常宫颈组织($P=0.0320$, 图1A); 其余3个数据集中FMR1-AS1表达差异无统计学意义($P > 0.05$, 图1A)。ROC曲线提示FMR1-AS1具有轻度到中度区分UCC组织的能力[曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.5000~0.7778, 图1B]。合并SMD森林图显示, FMR1-AS1在UCC中显著高表达(SMD=0.63, 95%CI: 0.15~1.11; 图2A), 且结果无显著的发表偏倚($P=0.725$, 图2B)。SROC曲线下面积为0.85, 提示FMR1-AS1在UCC组织中具有中度区分的准确度(图2C)。

2.2 FMR1 在 UCC 中的表达水平

在整合后的12个队列中, 5个队列显示FMR1在UCC中表达显著上调($P < 0.05$, 图3)。ROC曲线提示FMR1区分UCC和正常宫颈组织具有轻度到中度准确性(AUC为0.5116~0.8600, 图4)。合并计算的SMD=0.49(95%CI: 0.32~0.67, 图5A), 提示FMR1在UCC中的表达显著高于正常宫颈组织, Egger's检验表明不具有发表偏倚($P=0.136$, 图5B)。SROC曲线下面积达到0.78, 提示FMR1区分UCC和正常宫颈组织具有中度准确度(图5C)。

2.3 FMR1-AS1 与 FMR1 在 UCC 中表达的相关性

使用TCGA中UCC的样本进行Pearson相关性分析, 结果表明FMR1-AS1与FMR1在UCC中的表达呈显著的正相关(Pearson's $r=0.4463$, $P < 0.00001$; 图6A)。

2.4 FMR1-AS1 与 FMR1 在 UCC 患者预后中的作用

K-M生存曲线分析的结果表明: 高表达FMR1的UCC患者生存率显著高于低表达FMR1的患者(log-rank $P=0.0063$, 图6B), 且Cox回归分析表明FMR1为UCC患者预后的保护因素(HR=0.47, 95%CI: 0.27~0.82); 而FMR1-AS1高、低表达组之间UCC患者的生存率差异无统计学意义(log-rank $P=0.08$, 图6C)。

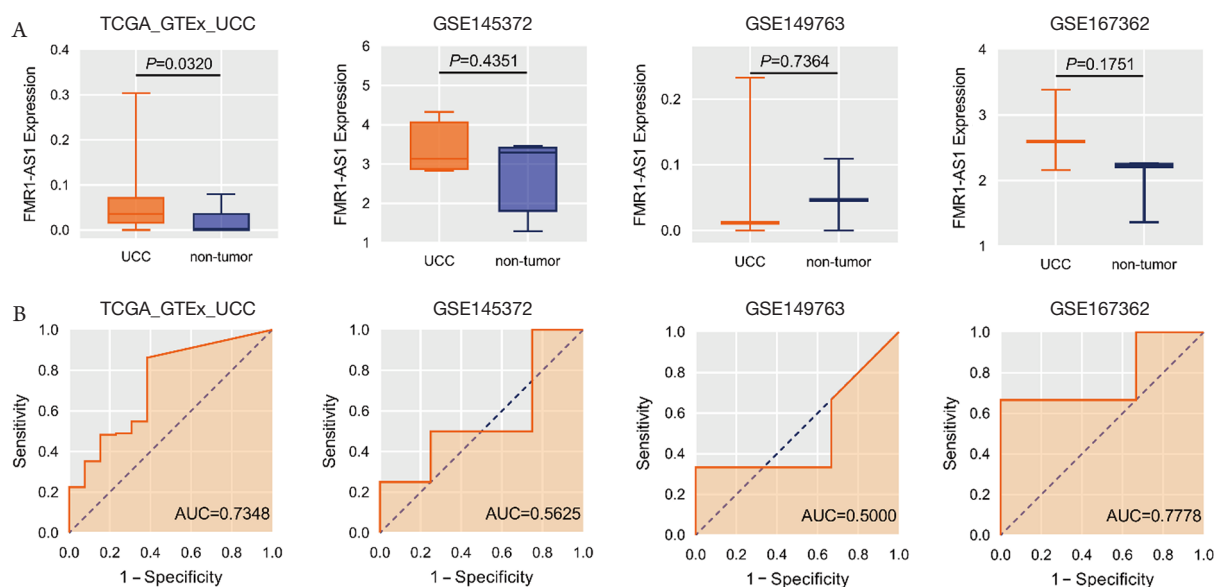


图1 FMR1-AS1在UCC组织中的表达水平

Figure 1 Expression levels of FMR1-AS1 in UCC tissues

(A) FMR1-AS1在4个数据集中表达的箱图; (B) FMR1-AS1在4个数据集中的ROC曲线。

(A) Boxplots of FMR1-AS1 expression in 4 datasets; (B) ROC curves of FMR1-AS1 in 4 datasets.

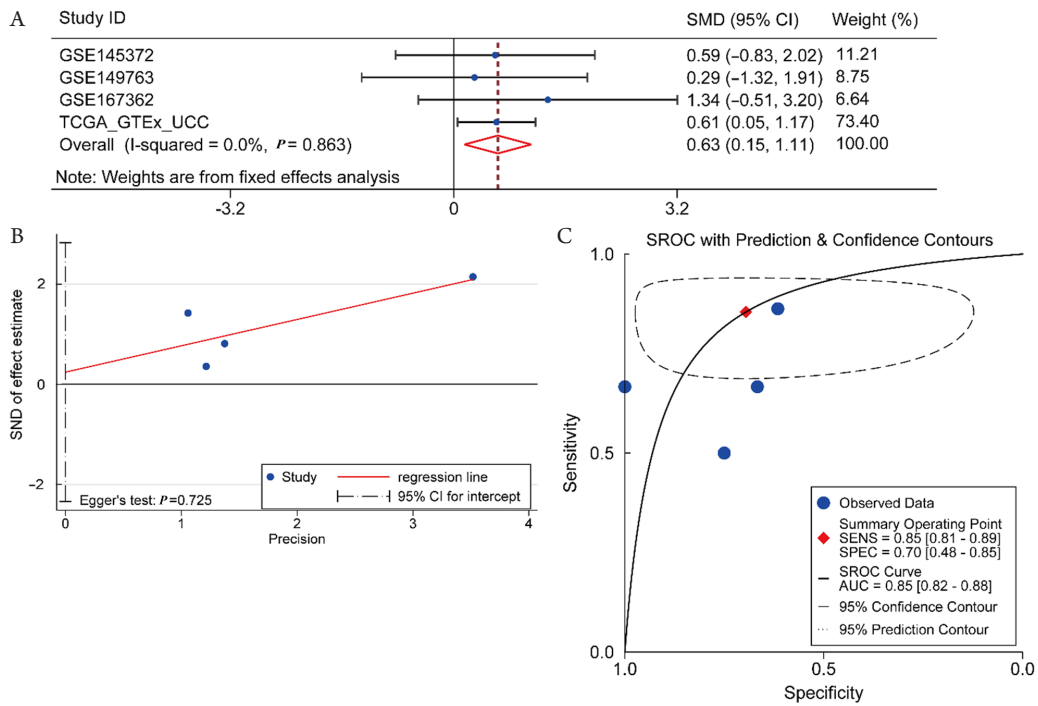


图2 整合计算FMR1-AS1在UCC组织中的表达水平

Figure 2 Integrated computation of FMR1-AS1 expression in UCC tissues

(A) SMD森林图显示FMR1-AS1在UCC中的综合表达水平; (B) Egger's检验判断发表偏倚; (C) FMR1-AS1在UCC中的SROC曲线。SENS: 敏感度; SND: 标准正态离差; SPEC: 特异度。

(A) Forest plots of SMD demonstrated the comprehensive expression levels of FMR1-AS1 in UCC; (B) Egger's test for publication bias; (C) SROC curve of FMR1-AS1 in UCC. SENS: sensitivity; SND: standard normal deviate; SPEC: specificity.

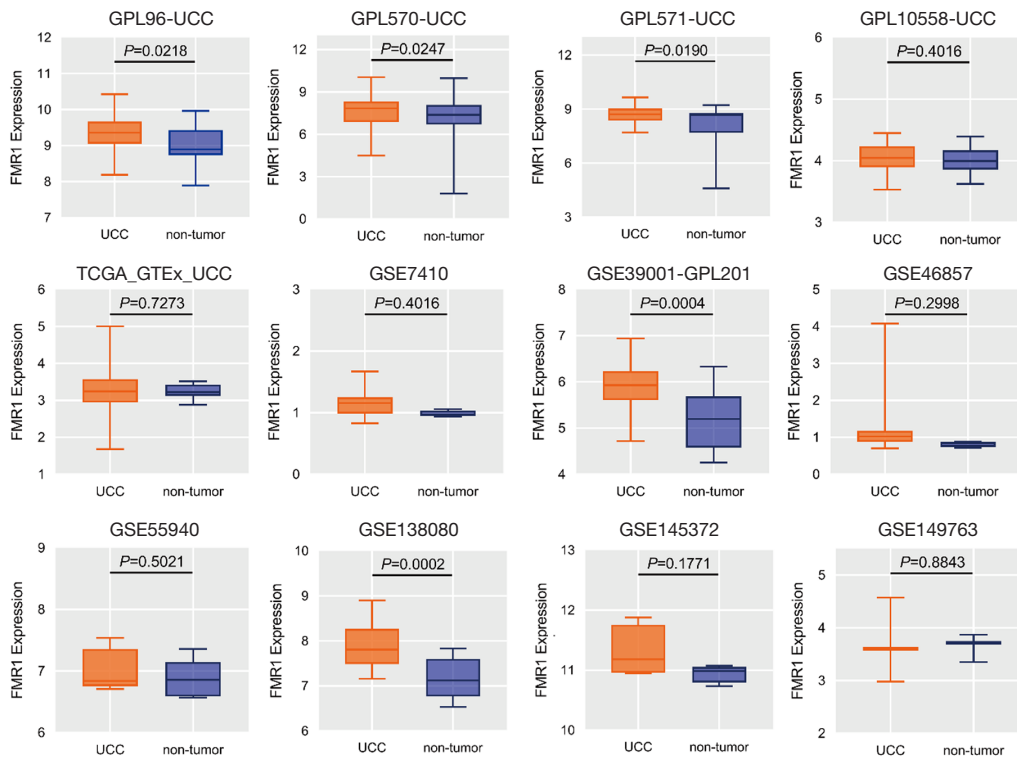


图3 FMR1在UCC和正常宫颈组织中表达的箱图

Figure 3 Boxplots of FMR1 expression in UCC and normal cervical tissues

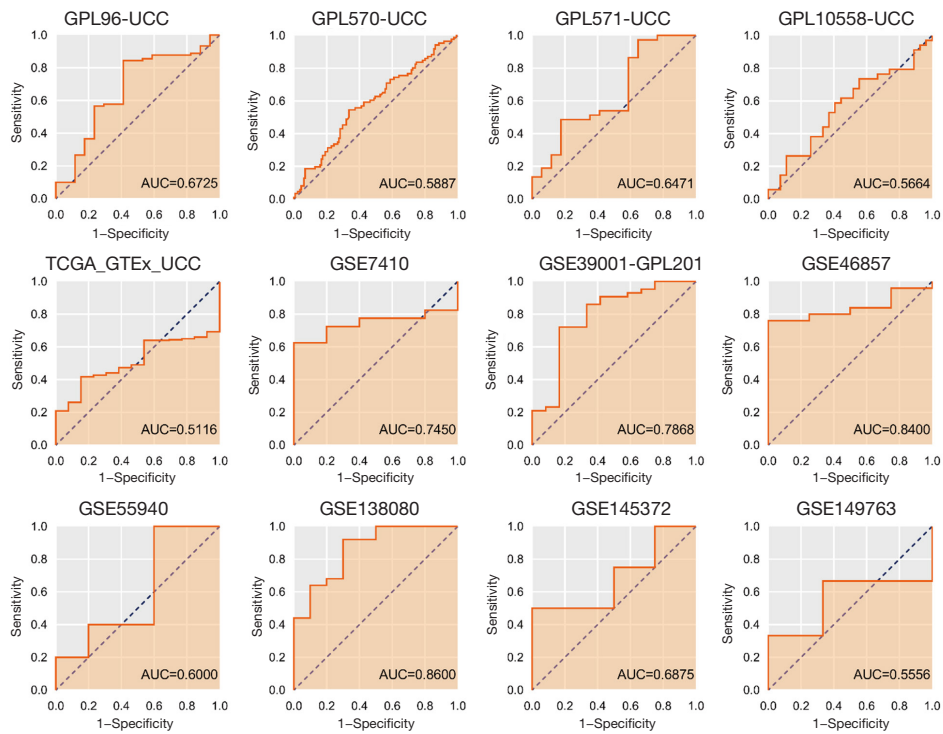


图4 FMR1在UCC中的ROC曲线
Figure 4 ROC curves of FMR1 in UCC

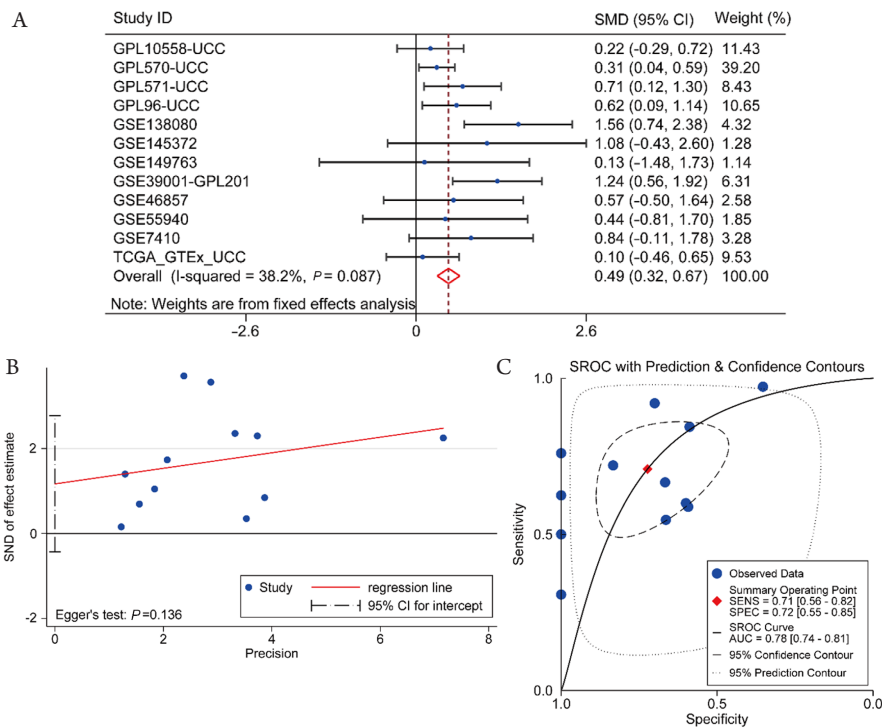


图5 整合计算FMR1在UCC组织中的表达水平

Figure 5 Integrated computation of FMR1 expression in UCC tissues

(A) SMD森林图显示FMR1在UCC中的综合表达水平; (B) Egger's检验判断发表偏倚; (C) FMR1在UCC中的SROC曲线。SENS: 敏感度; SND: 标准正态离差; SPEC: 特异度。

(A) Forest plot of SMD demonstrated the comprehensive expression levels of FMR1 in UCC; (B) Egger's test for publication bias; (C) SROC curve of FMR1 in UCC. SENS: sensitivity; SND: standard normal deviate; SPEC: specificity.

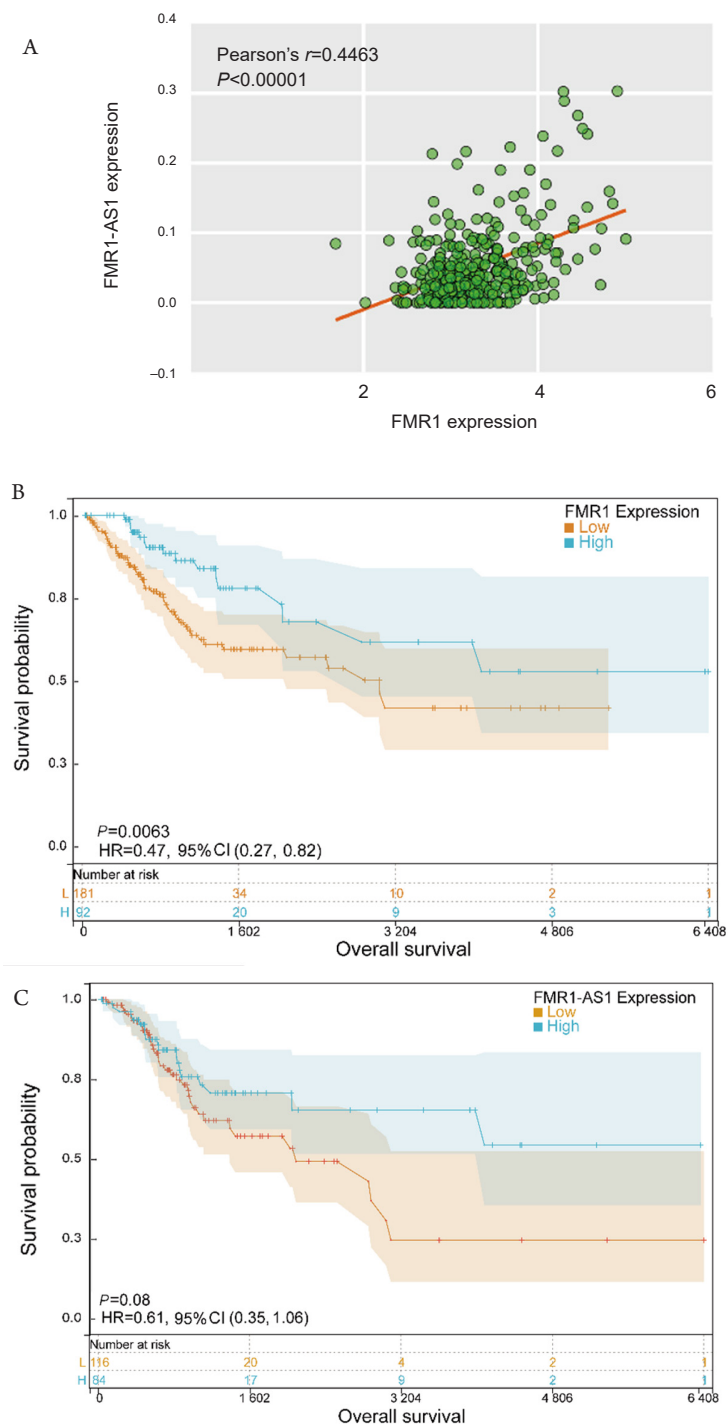


图6 FMR1-AS1与FMR1在UCC中表达的相关性及预后价值

Figure 6 Correlation of FMR1-AS1 and FMR1 expression in UCC and their prognostic significance

(A) FMR1-AS1与FMR1在UCC中表达的Pearson相关性分析; (B) FMR1在UCC中的K-M生存分析; (C) FMR1-AS1在UCC中的K-M生存分析。HR: 风险比。

(A) Pearson's correlation analysis of FMR1-AS1 and FMR1 expression in UCC; (B) K-M survival analysis on FMR1 in UCC; (C) K-M survival analysis on FMR1-AS1 in UCC. HR: hazard ratio.

2.5 FMR1-AS1 与 FMR1 在 UCC 中的相关通路

GSEA结果表明:FMR1-AS1与UCC中的HOMOLOGOUS_RECOMBINATION、MISMATCH_REPAIR、DNA_REPLICATION等

基因表达调控相关通路有关(图7A),而FMR1也与UCC中基因表达调控相关通路有关,如“RNA_POLYMERASE”(图7B)。

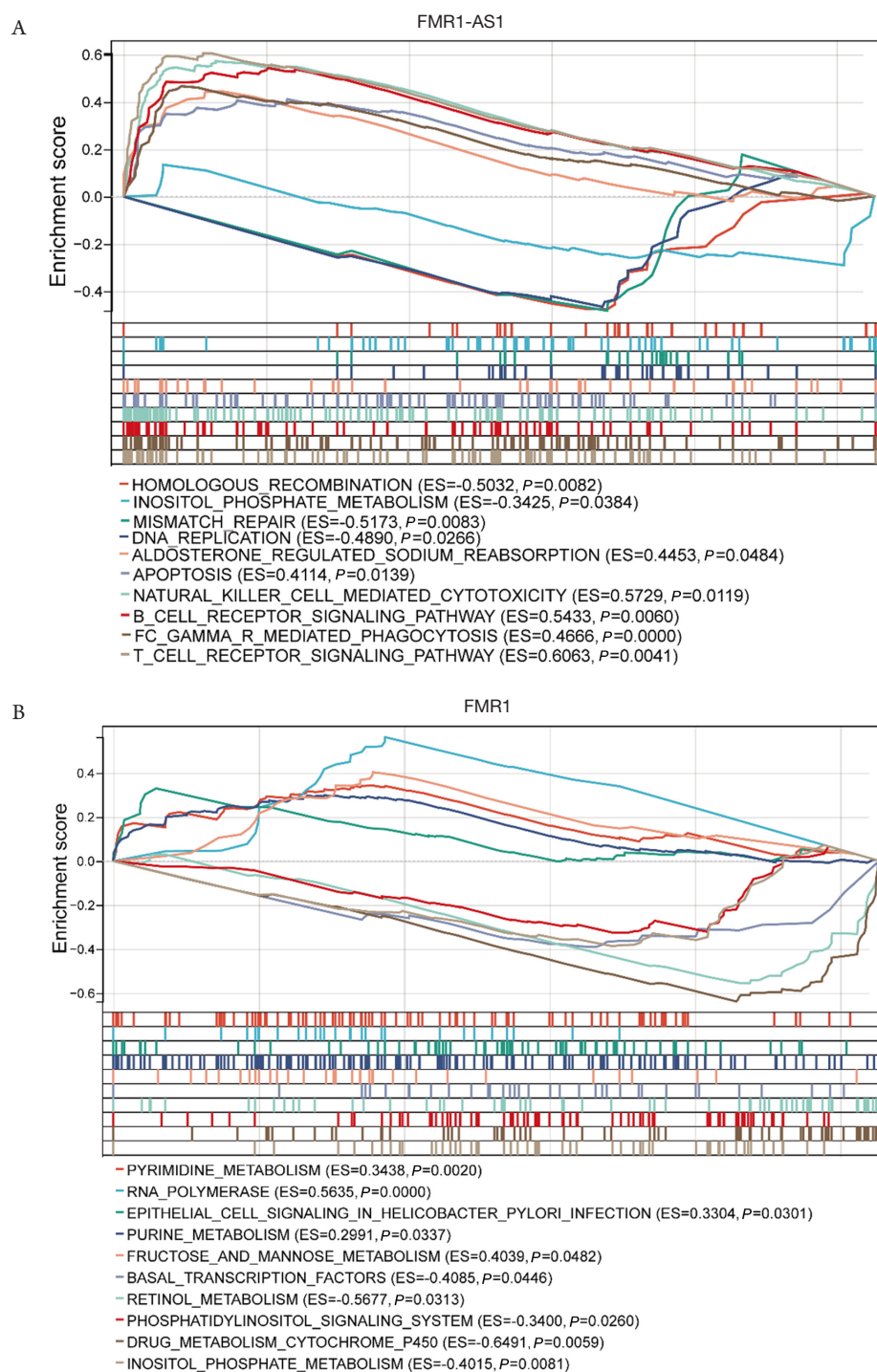


图7 FMR1-AS1与FMR1在UCC中的GSEA

Figure 7 GSEA of FMR1-AS1 and FMR1 in UCC

(A) FMR1-AS1相关信号通路; (B) FMR1相关信号通路。ES: 富集评分。

(A) FMR1-AS1-related signaling pathway; (B) FMR1-related signaling pathway. ES: enrichment score.

3 讨论

虽然HPV是公认的UCC发生的关键因素,但其中潜在的分子机制仍待进一步研究^[2,6,8]。LncRNA作为一种具有调控作用的核酸分子,在UCC的发生发展中发挥着重要作用^[9,18]。LncRNA中的一部分属于反义RNA,参与其相应正义RNA表达的调控^[19]。目前,对反义RNA在UCC中的表达水平及其在UCC发展中的作用已有报道^[11-13],但仍缺少多中心、大样本量的更具可信度的研究结果。因此,本研究利用大数据开展了这项对FMR1-AS1和FMR1在UCC中表达的综合研究。

一项研究^[14]通过对179例食管鳞状细胞癌及癌旁正常组织的RNA芯片分析发现:FMR1-AS1在食管鳞状细胞癌组织中的表达水平显著上调,且高表达FMR1-AS1的患者具有不良的预后。目前,没有学者对FMR1-AS1在UCC组织中的表达及预后价值进行探究。本研究首次对FMR1-AS1在UCC中的表达展开了多中心研究,4个数据集中仅有1个数据集显示FMR1-AS1在UCC和非癌宫颈组织中表达存在显著差异,考虑到小样本数据集带来的偏倚,本研究通过整合计算407例样本(316例UCC,91例正常宫颈组织)的SMD,证明了FMR1-AS1在UCC组织中的表达显著高于正常宫颈组织。同时,通过生存分析发现FMR1-AS1高表达的患者似乎具有较高的生存率,然而结果不具有统计学意义,可能与高通量队列中患者的选择偏倚有关,仍需一定的临床样本和随访资料来验证。

FMR1是FMR1-AS1对应的正义RNA。一项研究^[15]通过在线数据库发现FMR1在结直肠癌中高表达。本研究通过整合各个国家的样本,整合了1 018例样本(678例UCC,340例正常宫颈),发现FMR1在UCC组织中的表达显著上调。本研究首次利用多中心样本报道FMR1在UCC中的高表达(24例来自中国,119例来自英国,664例来自美国,28例来自德国,48例来自印度,55例来自墨西哥,80例来自荷兰),大样本量整合计算使结果具有较强的可信度。有趣的是,生存分析表明FMR1在UCC患者的预后中是一个保护因素,高表达FMR1的患者具有较高的生存率,推测这可能与FMR1下游的信号通路效应有关,仍需进一步开展实验进行探讨。

反义RNA与其对应的正义RNA之间存在一定的关系,例如在子宫内膜癌组织中LncRNA心脏神经脊衍生物表达转录因子2反义RNA 1(heart and neural crest derivatives expressed 2 antisense RNA 1,

HAND2-AS1)与HAND2的表达呈显著的正相关^[20];胰腺癌组织中锌指E盒结合同源框1反义RNA 1(zinc finger E-box binding homeobox 1 antisense RNA 1, ZEB1-AS1)与ZEB1呈正相关,且ZEB1-AS1可上调ZEB1的表达^[21];胃癌中肌动蛋白丝相关蛋白1反义RNA 1(actin filament associated protein 1 antisense RNA 1, AFAP1-AS1)可通过内源竞争RNA的机制上调AFAP1的表达^[19]。然而,目前没有研究报道FMR1-AS1与FMR1之间的关系。本研究首次报道UCC中FMR1-AS1与FMR1表达呈显著正相关,其潜在的转录调控机制有待下一步开展体外实验进行探究。

有研究^[22]报道:FMR1-AS1和FMR1与脆性X染色体综合征有关,并且与乳腺癌、卵巢癌的发病有一定的关联。一项关于食管鳞癌的研究^[14]表明:FMR1-AS1可与Toll样受体7(Toll like receptor 7, TLR7)结合,并激活TLR7/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号转导,促进下游肿瘤干细胞相关基因c-Myc的表达。而本研究利用GSEA对FMR1-AS1、FMR1相关的信号通路进行分析,发现FMR1-AS1、FMR1与UCC中基因表达调控相关的信号通路有关,如同源重组、错配修复、DNA复制、RNA聚合酶等,值得深入研究。

综上所述,本研究通过多中心、大样本量的整合数据首次报道反义lncRNA FMR1-AS1与其对应的正义RNA FMR1在UCC组织中的表达水平显著高于非癌组织,且两者的表达呈正相关。FMR1-AS1与FMR1可能通过参与基因表达调控的信号通路,在UCC中共同发挥致癌作用,其潜在的转录调控机制有待进一步研究。同时,本研究也存在一定的局限性,由于临床样本收集的限制,未能对FMR1-AS1、FMR1在UCC样本中的表达进行实验验证。下一步,本课题组将收集一定的UCC样本,通过RT-qPCR、免疫组织化学等方法对FMR1-AS1和FMR1在UCC中的表达进行验证。

参考文献

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e191-e203.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
3. 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.
4. Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
 5. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 65: 98-108.
 6. Zhang S, Xu H, Zhang L, et al. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6): 720-728.
 7. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(14): 1340-1348.
 8. Yuan Y, Cai X, Shen F, et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 243-254.
 9. Cáceres-Durán MÁ, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF. Roles and mechanisms of the long noncoding RNAs in cervical cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9742.
 10. Bo H, Fan L, Gong Z, et al. Upregulation and hypomethylation of lncRNA AFAP1-AS1 predicts a poor prognosis and promotes the migration and invasion of cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2431-2439.
 11. Gan L, Chen Y, Liu H, et al. Long Non-coding RNA ZEB1-antisense 1 affects cell migration and invasion of cervical cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition via the p38MAPK signaling pathway[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2019, 84(2): 136-144.
 12. Zhang Y, Cheng X, Liang H, et al. Long non-coding RNA HOTAIR and STAT3 synergistically regulate the cervical cancer cell migration and invasion[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 286: 106-110.
 13. Yu D, Ruan X, Huang J, et al. Comprehensive analysis of competitive endogenous RNAs network, being associated with esophageal squamous cell carcinoma and its emerging role in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1474.
 14. Li W, Zhang L, Guo B, et al. Exosomal FMR1-AS1 facilitates maintaining cancer stem-like cell dynamic equilibrium via TLR7/NFκB/c-Myc signaling in female esophageal carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 22.
 15. Li N, Guo Q, Zhang Q, et al. Comprehensive analysis of differentially expressed profiles of mRNA N6-methyladenosine in colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 760912.
 16. Liang ZQ, Gao L, Chen JH, et al. Downregulation of the coiled-coil domain containing 80 and its perspective mechanisms in ovarian carcinoma: A comprehensive study[J]. *Int J Genomics*, 2021, 2021: 3752871.
 17. Liang ZQ, Zhong LY, Li J, et al. Clinicopathological significance and underlying molecular mechanism of downregulation of basonuclin 1 expression in ovarian carcinoma[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(2): 106-119.
 18. Aalijahan H, Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 106: 7-16.
 19. Dang Y, Ouyang X, Ren W, et al. LncRNA AFAP1-AS1 modulates the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating AFAP1 via miR-205-5p[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: S163-S175.
 20. Yang X, Wang CC, Lee WYW, et al. Long non-coding RNA HAND2-AS1 inhibits invasion and metastasis in endometrioid endometrial carcinoma through inactivating neuromedin U[J]. *Cancer Lett*, 2018, 413: 23-34.
 21. Jin Y, Zhang Z, Yu Q, et al. Positive reciprocal feedback of lncRNA ZEB1-AS1 and HIF-1α contributes to hypoxia-promoted tumorigenesis and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 761979.
 22. Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, et al. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(2): 197-205.

本文引用: 黄秋霞, 欧海玲, 黄克强, 刘姗姗. 长非编码反义RNA FMR1-AS1及其正义RNA FMR1在宫颈癌中的表达[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2074-2083. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.004

Cite this article as: HUANG Qiuxia, OU Hailing, HUANG Keqiang, LIU Shanshan. Expression levels of long non-coding antisense RNA FMR1-AS1 and its sense-strand RNA FMR1 in uterine cervical cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(9): 2074-2083. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.004