

宫颈鳞状细胞癌组织 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达与放疗敏感性和预后的关系

高晓培¹, 邓丽霞¹, 张梅娜², 刘文¹, 李回春¹

(保定市第一中心医院 1.放疗科; 2.妇科, 河北 保定 071000)

[摘要]目的 探讨宫颈鳞状细胞癌(CSCC)组织长链非编码核糖核酸 X 失活特异性转录本(LncRNA XIST)、微小核糖核酸-16-5p(miR-16-5p)表达与放疗敏感性和预后的关系。方法 选取2019年1月至2021年4月在保定市第一中心医院行放射治疗的CSCC患者的活检癌组织128例,另选取同期在保定市第一中心医院经病理诊断为正常的宫颈组织128例为对照,CSCC患者根据放疗疗效分为抵抗组(42例)和敏感组(86例)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测CSCC活检组织及正常宫颈组织LncRNA XIST、miR-16-5p表达。在线数据库预测LncRNA XIST与miR-16-5p的结合位点,采用皮尔逊法分析LncRNA XIST与miR-16-5p表达的相关性,多因素非条件Logistic回归分析LncRNA XIST、miR-16-5p表达与放疗敏感性的关系,受试者工作特征(ROC)曲线确定LncRNA XIST、miR-16-5p表达对CSCC患者放疗敏感性的预测效能;根据LncRNA XIST、miR-16-5p表达的均值分为高/低表达组,Kaplan-Meier法绘制和比较各组生存曲线。结果 CSCC组织LncRNA XIST表达高于正常宫颈组织($t=22.440, P<0.05$),miR-16-5p低于正常宫颈组织($t=18.247, P<0.05$)。LncRNA XIST与miR-16-5p存在结合位点,LncRNA XIST与miR-16-5p在CSCC组织表达呈负相关($r=-0.722, P<0.05$)。128例CSCC患者放疗敏感率为67.19%(86/128)。低分化、LncRNA XIST高表达为CSCC患者放疗敏感性的独立危险因素($OR=4.725, 1.910, P<0.05$),miR-16-5p高表达为独立保护因素($OR=0.771, P<0.05$)。LncRNA XIST、miR-16-5p表达联合预测CSCC患者放疗敏感性的曲线下面积为0.870,大于LncRNA XIST、miR-16-5p表达单独预测的0.794、0.783($Z=2.439, 2.872, P=0.015, 0.004$)。128例CSCC患者3年总生存率为82.81%(106/128)。LncRNA XIST高表达患者3年总生存率低于LncRNA XIST低表达患者($\chi^2=8.532, P<0.05$),miR-16-5p高表达患者3年总生存率高于miR-16-5p低表达患者($\chi^2=9.609, P<0.05$)。结论 CSCC组织LncRNA XIST呈高表达,miR-16-5p呈低表达,与放疗敏感性和预后不良密切相关,LncRNA XIST、miR-16-5p可能成为CSCC放疗敏感性和预后评估的标志物。

[关键词]宫颈鳞状细胞癌;长链非编码核糖核酸 X 失活特异性转录本;微小核糖核酸-16-5p;放疗敏感性;预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.10.004

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)10-0021-08

Relationships of expressions of LncRNA XIST and miR-16-5p in cervical squamous cell carcinoma tissues with radiotherapy sensitivity and prognosis

GAO Xiaopei¹, DENG Lixia¹, ZHANG Meina², LIU Wen¹, LI Huichun¹

(1.Department of Radiotherapy; 2.Department of Gynaecology, The First Baoding Municipal Central Hospital, Hebei Baoding 071000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate relationships of expressions of long non-coding ribonucleic acid X-inactive specific transcript (LncRNA XIST) and microribonucleic acid-16-5p (miR-16-5p) in cervical squamous cell carcinoma (CSCC) tissues with radiotherapy sensitivity and prognosis of the patients. **Methods** 128 cases of biopsied cancer tissues from CSCC patients who underwent radiotherapy in our hospital from January 2019 to April 2021 were selected, and another 128 cases of normal cervical tissues diagnosed pathologically in our hospital during the same period were selected as controls. The CSCC patients were divided into resistance group (42 cases) and sensitivity group (86 cases) according to efficacy of radiotherapy. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was employed to detect expression of LncRNA XIST and miR-16-5p in the biopsied CSCC tissues and the normal cervical tissues. The binding site of LncRNA XIST and miR-16-5p was predicted by online database. Pearson correlation analysis was used to analyse correlation between expressions of LncRNA XIST and miR-16-5p. Multifactorial unconditional Logistic regression analysis was used to analyze relationships of expressions of LncRNA XIST and

[收稿日期]2024-12-18

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20220291)

[作者简介]高晓培(1985—),女,主治医师,主要从事宫颈鳞癌放疗相关研究。

[通讯作者]张梅娜,副主任医师。

miR-16-5p with sensitivity to radiotherapy. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze predictive efficacy of expressions of LncRNA XIST and miR-16-5p for radiotherapy sensitivity in CSCC patients. The patients were categorized into high/low expression groups according to mean values of LncRNA XIST and miR-16-5p expressions. Kaplan-Meier method was used to plot survival curves in the different groups and compare the survival curves among the different groups. **Results** LncRNA XIST expression in the CSCC tissues was higher than that in the normal cervical tissues ($t=22.440, P<0.05$), while the expression of miR-16-5p in the CSCC tissues was lower than that in the normal cervical tissues ($t=18.247, P<0.05$). There was a binding site between LncRNA XIST and miR-16-5p, and the expression of LncRNA XIST in the CSCC tissues was negatively correlated with the expression of miR-16-5p in the CSCC tissues ($r=-0.722, P<0.05$). The radiosensitivity rate in 128 CSCC patients was 67.19% (86/128). Low differentiation of the CSCC tissues and high expression of LncRNA XIST (≥ 1.28) were independent risk factors for radiotherapy sensitivity in CSCC patients, while high expression of miR-16-5p (≥ 0.82) was independent protective factor ($OR=0.771, P<0.05$). The area under the curve (AUC) of combination of expressions of LncRNA XIST and miR-16-5p for predicting radiotherapy sensitivity of the CSCC patients was 0.870, which was greater than 0.794 and 0.783 predicted by single LncRNA XIST expression and single miR-16-5p expression alone (for LncRNA XIST expression: $Z=2.439, P=0.015$; for miR-16-5p expression: $Z=2.872, P=0.004$). The 3-year overall survival rate in 128 CSCC patients was 82.81% (106/128). Kaplan-Meier survival curve analysis shown that the 3-year overall survival rate in these patients with high LncRNA XIST expression was lower than that in those patients with low LncRNA XIST expression (Log-rank $\chi^2=8.532, P<0.05$), and the 3-year overall survival rate in these patients with high miR-16-5p expression was higher than that in those patients with low miR-16-5p expression (Log-rank $\chi^2=9.609, P<0.05$). **Conclusion** LncRNA XIST highly expresses in the CSCC tissues and miR-16-5p lowly expresses in the CSCC tissues, which are closely related to poor radiotherapy sensitivity and poor prognosis. Therefore, the expressions of LncRNA XIST and miR-16-5p may be markers for radiotherapy sensitivity and prognosis evaluation of the CSCC patients.

[Key words] cervical squamous cell carcinoma; long non-coding ribonucleic acid X-inactive specific transcript; microRNA; radiotherapy sensitivity; prognosis

宫颈癌是起源于宫颈上皮细胞的恶性肿瘤,是全球女性生殖系统癌症发病和死亡的常见原因之一^[1]。2022年我国宫颈癌新发15.07万例,死亡5.57万例,均位居女性生殖系统恶性肿瘤首位,其中80%为宫颈鳞状细胞癌(cervical squamous cell carcinoma, CSCC)^[2-3]。放疗是CSCC的主要治疗方式之一,适合各期宫颈癌患者,尽管放疗技术在近年来取得较大进展,但仍有部分患者放疗敏感性差,导致复发或转移,危及生命安全^[3-4]。故探索CSCC放疗敏感性的相关生物标志物非常重要。

宫颈癌放疗抵抗过程中长链非编码(Lnc)核糖核酸(RNA)、微小RNA(miRNA)发挥了重要作用^[5]。实验报道^[6-7],LncRNA X失活特异性转录本(XIST)、miR-16-5p表达异常与宫颈癌细胞增殖、分化、迁移和侵袭等有关,同时研究指出,LncRNA XIST可影响结直肠癌细胞的放疗敏感性^[8],miR-16-5p可影响乳腺癌细胞的放疗敏感性^[9],但关于CSCC组织LncRNA XIST、miR-16-5p表达与放疗敏感性和预后的关系尚不清楚,本研究进行了分析,以期临床评估CSCC患者放疗敏感性和预后提供更多的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年4月在我院行放疗治疗的CSCC患者128例,癌组织标本来自活检,年龄范围20~76岁, ≥ 50 岁者73例、 < 50 岁者55例;人乳头瘤病毒(HPV)感染:阳性者120例、阴性者8例;肿瘤直径: > 4 cm者70例、 ≤ 4 cm者58例;国际妇产科联盟(FIGO)分期^[10]:I期28例、II期53例、III期29例、IV期18例。纳入标准:①初次确诊为CSCC,符合《宫颈癌及癌前病变病理诊断规范》^[11]诊断标准,病理资料完整;②采用放射治疗(早期患者因存在手术禁忌证而接受放射治疗),治疗后可以评价疗效;③FIGO分期I~IV期患者。排除标准:①合并人免疫缺陷病毒、肝炎病毒等HPV以外的病毒感染;②合并其他部位恶性肿瘤;③哺乳期、妊娠期妇女;④其他宫颈疾病患者;⑤入院前已经接受过相关抗肿瘤治疗;⑥不能进行随访;⑦合并严重心肝肾等重要脏器损害。另选取同期因子宫肌瘤行子宫切除术而获得的正常宫颈组织(经病理证实)128例为对照,年龄范围20~70岁, ≥ 50 岁者70例、 < 50

岁者58例。两组年龄具有可比性($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,伦理审批号:院科伦审LM第(085)号。患者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链式反应检测LncRNA XIST、miR-16-5p表达

取CSCC患者宫颈活检癌组织和正常宫颈组织标本离体后立即用液氮冻存,然后液氮下研磨成末,加入Trizol试剂(Total RNApure Kit,上海信裕生物科技有限公司,货号:XY0232)提取组织总RNA,用由天根生化科技(北京)有限公司提供使用的lncRNA cDNA第一链合成试剂(货号:KR202-01)和由翌圣生物科技(上海)股份有限公司提供使用的miRNA cDNA第一链合成试剂(货号:11148ES10)转录合成cDNA。使用实时荧光定量聚合酶链式反应热循环仪(美国ABI,型号:life2720)按照聚合酶链式反应试剂(上海西格生物科技有限公司,货号:XG-P2972)说明书进行扩增。反应体系: $2\times$ RAPA3G SYBR Green qPCR Mix $10\mu\text{L}$ 、 $50\times$ ROX Reference Dye $0.4\mu\text{L}$ 、正反向引物($10\mu\text{M}$)各 $0.4\mu\text{L}$ 、cDNA $0.5\mu\text{L}$ 、 ddH_2O 增加至 $20\mu\text{L}$;两步法反应程序: 95°C 5min 1次, 95°C 10s, 60°C 40s 40次。引物由上海吉凯基因医学科技股份有限公司设计合成:LncRNA XIST 正向引物 5'-GCATAACTCGGCTTAGGGCT-3',反向引物 5'-TCCTCTGCCTGACCTGCTAT-3';LncRNA XIST 内参 GAPDH 正向引物 5'-GCTGCCTCTGAAGAAGGAGA-3',反向引物 5'-ACATACCACTGTGAGGGCAA-3';miR-16-5p 正向引物 5'-TAGCAGCACGTAAATATTGGCG-3',反向引物 5'-TGCGTGTCTGAGGAGTC-3';miR-16-5p 内参 U6 正向引物 5'-CGTGAAAAGATGACCCAGATCA-3',反向引物 5'-CAGCCTGGATGGCTACGTACA-3'。 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法表示LncRNA XIST、miR-16-5p表达。

1.2.2 结合位点预测

LncRNA XIST与miR-16-5p的结合位点通过TANRIC、LncRNadb、LncTarD、LncRNAdisease、Linc2GO等在线数据库预测。

1.2.3 治疗方法

CSCC患者均参考《宫颈癌诊断与治疗指南(第

四版)》^[12]进行放疗:I A1期CSCC患者选择后装腔内治疗,若无淋巴脉管受侵,行单独后装治疗,若有淋巴脉管受侵,则行后装治疗+盆腔外照射,A点总剂量为75~80Gy;I A2、I B1、II A1期CSCC患者选择盆腔外照射+后装治疗,盆腔外照射总剂量为45~50Gy,后装治疗+外照射A点总剂量为75~80Gy;I B2、II A2、II B~IV A期CSCC患者选择盆腔45~50Gy体外放射剂量,局部病灶在影像引导下加量5~10Gy,其中III C期患者转移淋巴结在影像引导下加量5~10Gy,宫颈局部病灶的后装治疗+外照射A点总剂量80Gy以上,同时联合铂类为主的同步化疗;IV B期CSCC患者选择姑息性治疗,剂量同IV A期,但需根据直肠或膀胱侵犯进行调整,同时加强铂类为基础的联合化疗。

1.2.4 放疗疗效评价

CSCC患者放疗后1个月按照实体瘤疗效评价标准评价疗效,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展^[13]。根据放疗疗效将CSCC患者分为抵抗组(疾病进展+疾病稳定,42例)和敏感组(部分缓解+完全缓解,86例)^[14]。

1.2.5 预后随访

CSCC患者出院后通过电话或门诊复查随访3年(第1~2年每3个月随访1次,第3年每6个月随访1次),随访内容包含人乳头瘤病毒检查、宫颈或阴道残端细胞学、肿瘤标志物检测、全身体格检查、妇科检查,必要时行阴道镜检查 and 病理活检,全身浅表淋巴结超声检查、盆腔MRI、盆腔超声、胸部CT。随访截止2024年4月或研究终点(死亡),根据LncRNA XIST、miR-16-5p表达的均值分为高/低表达组,统计和比较3年总生存率。

1.3 统计学分析

选用SPSS 28.0软件行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以例数(n)和百分比(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;皮尔逊法分析LncRNA XIST与miR-16-5p表达的相关性;以CSCC患者放疗敏感性为因变量,多因素非条件Logistic回归分析LncRNA XIST、miR-16-5p表达与放疗敏感性的关系,受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线确定LncRNA XIST、miR-16-5p表达

对 CSCC 患者放疗敏感性的预测效能,曲线下面积的比较采用 Delong 检验;Kaplan-Meier 法绘制高/低 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达的 CSCC 患者生存曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达比较

CSCC 组织 LncRNA XIST 表达(1.28 ± 0.21)高于正常宫颈组织的表达(0.82 ± 0.11),miR-16-5p 表达(0.82 ± 0.12)低于正常宫颈组织的表达(1.13 ± 0.15),差异均有统计学意义($t = 22.440, 18.247, P < 0.001$)。

2.2 LncRNA XIST 与 miR-16-5p 表达的相关性

LncRNA XIST 与 miR-16-5p 存在结合位点,见图 1。皮尔逊相关性显示,LncRNA XIST 与 miR-16-5p 在 CSCC 组织表达呈负相关($r = -0.722, P < 0.001$),见图 2。

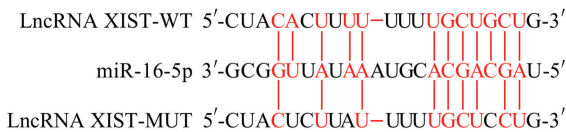


图 1 LncRNA XIST 与 miR-16-5p 的结合位点图

Fig.1 Binding site map of LncRNA XIST with miR-16-5p

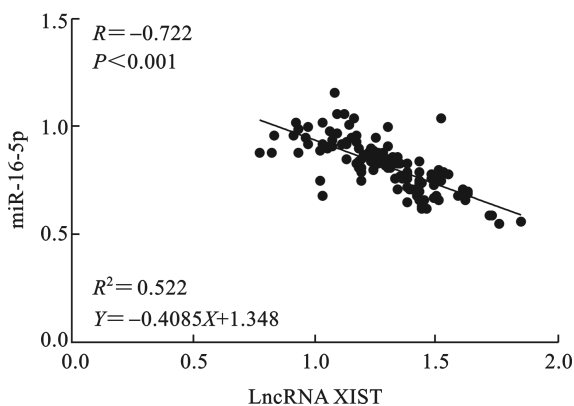


图 2 LncRNA XIST 与 miR-16-5p 表达的相关性图

Fig.2 Correlation diagram between LncRNA XIST expression and miR-16-5p expression

2.3 CSCC 患者放疗敏感性的单因素分析

128 例 CSCC 患者放疗敏感率为 67.19% (86/128)。单因素分析显示,分化程度、FIGO 分期、LncRNA XIST、miR-16-5p 与 CSCC 患者放疗敏感性有关($\chi^2 = 9.413, 4.745, 21.549, 19.650, P < 0.05$),

见表 1。

表 1 CSCC 患者放疗敏感性的单因素分析[n(%)]

Table 1 Univariate analysis of radiotherapy sensitivity of the CSCC patients [n(%)]

因素	抵抗组 (n=42)	敏感组 (n=86)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			0.158	0.691
≥50	25(59.52)	48(55.81)		
<50	17(40.48)	38(44.19)		
HPV 感染			0.765	0.382
阳性	41(97.62)	79(91.86)		
阴性	1(2.38)	7(8.14)		
肿瘤直径(cm)			2.324	0.127
>4	27(64.29)	43(50.00)		
≤4	15(35.71)	43(50.00)		
分化程度			9.413	0.002
低分化	24(57.14)	25(29.07)		
中高分化	18(42.86)	61(70.93)		
FIGO 分期			4.745	0.029
I ~ II 期	21(50.00)	60(69.77)		
III ~ IV 期	21(50.00)	26(30.23)		
LncRNA XIST			21.549	<0.001
高表达≥1.28	33(78.57)	30(34.88)		
低表达<1.28	9(21.43)	56(65.12)		
miR-16-5p			19.650	<0.001
高表达≥0.82	7(16.67)	50(58.14)		
低表达<0.82	35(83.33)	36(41.86)		

2.4 CSCC 患者放疗敏感性的多因素非条件 Logistic 回归分析

以 CSCC 患者放疗敏感性(敏感/抵抗=1/0)为因变量,LncRNA XIST、miR-16-5p 表达为自变量,分化程度、FIGO 分期为协变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析。调整混杂因素后,低分化、LncRNA XIST 高表达为 CSCC 患者放疗敏感性的独立危险因素($OR = 4.725, 1.910, P < 0.05$),miR-16-5p 高表达为独立保护因素($OR = 0.771, P < 0.05$),见表 2。

2.5 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达对 CSCC 患者放疗敏感性的预测效能

ROC 曲线显示,LncRNA XIST、miR-16-5p 表达联合预测 CSCC 患者放疗敏感性的曲线下面积为 0.870,经 Delong 检验比较,大于 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达单独预测的 0.794、0.783($Z = 2.439, 2.872, P = 0.015, 0.004$)。见表 3 和图 3。

表 2 CSCC 患者放疗敏感性的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
分化程度(低分化/中高分化=1/0)	1.553	0.549	7.999	0.005	4.725	1.611~13.859
FIGO 分期(Ⅲ~Ⅳ期/Ⅰ~Ⅱ期=1/0)	0.807	0.425	3.597	0.058	2.240	0.973~5.155
LncRNA XIST $\geq 1.28=1, <1.28=0$	0.647	0.156	17.189	<0.001	1.910	1.407~2.594
miR-16-5p $\geq 0.82=1, <0.82=0$	-0.260	0.059	19.495	<0.001	0.771	0.687~0.865

表 3 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达对 CSCC 患者放疗敏感性的预测效能

指标	曲线下面积	95%CI	P 值	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
LncRNA XIST	0.794	0.714~0.860	<0.001	1.34	71.43	80.23	0.517
miR-16-5p	0.783	0.701~0.851	<0.001	0.74	50.00	89.53	0.395
二者联合	0.870	0.799~0.923	<0.001	—	95.24	63.95	0.592

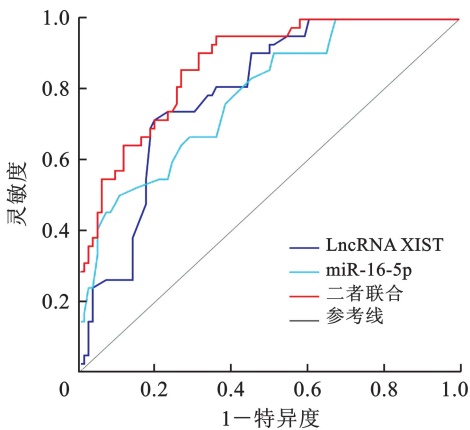


图 3 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达预测 CSCC 患者放疗敏感性的 ROC 曲线
Fig.3 ROC curves of LncRNA XIST and miR-16-5p expressions and their combination for predicting radiotherapy sensitivity of the CSCC patients

2.6 高/低 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达与 CSCC 患者预后的关系

随访 3 年,死亡 22 例,3 年总生存率为 82.81% (106/128)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,LncRNA XIST 高表达(≥ 1.28 ,63 例)患者 3 年总生存率为 73.02% (46/63) 低于 LncRNA XIST 低表达(<1.28 ,65 例)患者的 92.31% (60/65);miR-16-5p 高表达(≥ 0.82 ,57 例)患者 3 年总生存率为 92.98% (53/57)高于 miR-16-5p 低表达(<0.82 ,71 例)患者的 74.65% (53/71),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=8.532、9.609,P=0.004、0.002$)。见图 4。

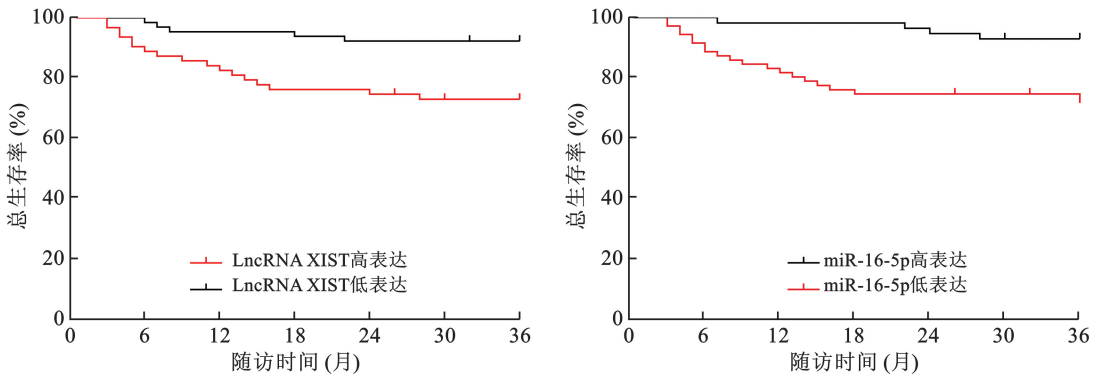


图 4 高/低 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达 CSCC 患者生存曲线
Fig.4 Survival curves of the CSCC patients with high/low LncRNA XIST and miR-16-5p expressions

3 讨论

放疗主要是通过高能辐射破坏 CSCC 癌细胞的 DNA,使其失去增殖能力并死亡,达到治疗效果^[3],但受肿瘤微环境、基因和分子机制、基因突变和肿瘤异质性等因素的影响,部分患者在放疗后因抵抗而复发或转移,长期生存率不佳^[4]。本研究中 CSCC 患者放疗敏感性为 67.19%,稍高于施璠等^[15]报道的 57.14%,考虑与本研究早期患者更多有关,同时也提示 CSCC 患者放疗敏感性较低,有必要寻找相关预测标志物,预测 CSCC 患者放疗疗效和指导临床实现精准医疗,以改善患者的预后。

3.1 LncRNA XIST 与 CSCC 放疗敏感性的关系

LncRNA 是一类通过“海绵效应”与 miRNA 竞争结合减弱 miRNA 对靶基因抑制作用的非编码 RNA 分子,可通过调控基因表达、细胞周期、细胞凋亡、肿瘤微环境等影响 CSCC 细胞的恶性行为,从而改变 CSCC 对放射治疗的反应^[16]。LncRNA XIST 是一种定位于人染色体 Xq13.2 区域能导致 X 染色体失活的基因,被认为是一种致癌基因,如 LncRNA XIST 在神经母细胞瘤中高表达,敲低 LncRNA XIST 可以增强放射治疗敏感性,抑制神经母细胞瘤细胞生长和周期进展^[17];LncRNA XIST 在非小细胞肺癌中高表达,敲低 LncRNA XIST 可以提高放射治疗敏感性,抑制非小细胞肺癌活力和细胞存活^[18],这些研究提示 LncRNA XIST 可以影响恶性肿瘤的放疗疗效。刘宇等^[19]报道,下调 LncRNA XIST 能增强化疗药物“长春新碱”对宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的抑制能力。朱慧婧等^[20]的研究指出血清 LncRNA XIST 表达升高与宫颈癌不良病理参数有关,并有助于宫颈癌早期诊断,但关于 LncRNA XIST 表达与 CSCC 患者放疗敏感性的关系尚不清楚。本研究结果显示,CSCC 组织 LncRNA XIST 异常高表达,是放疗敏感性的独立危险因素,说明 LncRNA XIST 高表达增加了 CSCC 放疗抵抗风险,其机制可能是 LncRNA XIST 能靶向 miR-375 上调 L1 细胞黏附分子表达,通过激活 DNA 损伤修复通路增强癌细胞对放疗的耐受,从而增强 CSCC 细胞存活能力。LncRNA XIST 靶向 miR-16-5p 上调 WEE1 G2 检查点激酶(WEE1)表达,通过磷酸化细胞周期蛋白依赖性激酶,使癌细胞停留在

G2 期,抵抗放疗对癌细胞的杀伤作用,从而促进 CSCC 细胞进展,同时 WEE1 也能激活 p53、ATM 和 Rad3 相关激酶等 DNA 损伤修复信号通路,增强损伤 CSCC 细胞 DNA 修复能力,进而降低 CSCC 放疗敏感性。

3.2 miR-16-5p 与 CSCC 放疗敏感性的关系

miRNA 是一类通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区结合来抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而调控癌症进程的非编码 RNA 分子,在 CSCC 细胞增殖、分化、迁移、侵袭、耐药、放疗敏感性等诸多过程中发挥重要作用^[21]。miR-16-5p 是一种定位于人染色体 13q14 区域与 miR-15a 紧密成簇的 miRNA,由于该区域在多种癌症中经常发生缺失,因此该区域中 miRNA 通常具有抑癌基因的作用。miR-16-5p 在肺癌中低表达,其上调能增强放射治疗敏感性,促进肺癌细胞凋亡^[22];miR-16-5p 在前列腺癌中低表达,miR-16-5p 表达升高可以增强放射治疗敏感性,抑制前列腺癌细胞增殖和促进其凋亡^[23]。这些研究提示 miR-16-5p 是一种抑癌基因,可以提高放射治疗敏感性。同时 Zhao 等^[24]报道,上调 miR-16-5p 能增强化疗药物“多柔比星”对宫颈癌细胞的化疗敏感性。Fujii 等^[25]指出,血清 miR-16-5p 水平能作为早期宫颈癌的筛查指标,但关于 miR-16-5p 表达与 CSCC 患者放疗敏感性的关系尚不清楚。本研究结果显示,CSCC 组织 miR-16-5p 低表达,miR-16-5p 升高是放疗敏感性的独立保护因素。其机制可能是 miR-16-5p 靶向下调 WEE1 表达,通过阻断 WEE1 对细胞周期和细胞凋亡的调控作用,促进 CSCC 细胞在放疗后凋亡,进而增强癌细胞对放疗的敏感性;同时,miR-16-5p 通过调节细胞周期蛋白 D1/细胞周期蛋白 E1/视网膜母细胞瘤抑制蛋白/转录因子 E2F1,使癌细胞周期停滞在 G0/G1 期,增强放疗对 CSCC 细胞的杀伤作用。

3.3 LncRNA XIST、miR-16-5p 与 CSCC 预后的关系

本研究通过预后分析发现 LncRNA XIST 高表达和 miR-16-5p 低表达患者 3 年总生存率显著下降,说明 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达还与 CSCC 患者预后密切相关。在线数据库预测发现,LncRNA XIST 与 miR-16-5p 存在结合位点,且

LncRNA XIST 与 miR-16-5p 在 CSCC 组织中的表达呈负相关,这提示 LncRNA XIST 与 miR-16-5p 可能共同参与 CSCC 过程,影响放疗敏感性和预后,推测 LncRNA XIST 可能靶向下调 miR-16-5p 而影响下游多个基因表达,通过降低放疗敏感性而促进 CSCC 细胞恶性进展,进而导致不良预后。既往 Du 等^[18]实验指出,LncRNA XIST 下调 miR-16-5p 以增强非小细胞肺癌的放疗抵抗能力,进一步支持了 LncRNA XIST 靶向 miR-16-5p 在肿瘤放疗抵抗中的重要作用,但关于 LncRNA XIST 是否靶向 miR-16-5p 影响 CSCC 放疗敏感性还需进一步实验验证。最后,本研究绘制 ROC 曲线显示,LncRNA XIST、miR-16-5p 表达联合预测 CSCC 患者放疗敏感性的曲线下面积为 0.870,大于 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达单独预测,提示联合检测 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达可以提升预测的准确率。检测 LncRNA XIST、miR-16-5p 表达可能帮助临床医师更准确地预测 CSCC 患者放疗敏感性,从而改变治疗方案,降低放疗抵抗风险和改善预后。

综上所述,LncRNA XIST 高表达和 miR-16-5p 低表达与 CSCC 放疗敏感性降低和预后不良有关,可能成为 CSCC 放疗敏感性和预后评估的标志物,但本研究结果还需进一步多中心研究验证。

[参考文献]

[1] Dzinamarira T, Moyo E, Dzobo M, et al. Cervical cancer in sub-Saharan Africa: an urgent call for improving accessibility and use of preventive services [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(4): 592-597.

[2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.

[3] 中国抗癌协会中西整合宫颈癌专委会, 李晶, 史庭燕. 中西医结合宫颈癌防治中国专家共识[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(3): 517-527.

[4] Zheng Z, Hu K, Hou X, et al. Radiotherapy for postoperative vaginal recurrences of cervical squamous cell carcinoma: analysis of dosing and prognosis [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(2): 2213328.

[5] Zhang H, Wang X, Ma Y, et al. Review of possible mechanisms of radiotherapy resistance in cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13(8): 1164985.

[6] Li Q, Miao J, Shi N, et al. Retraction: The lncRNA

XIST/miR-29b-3p/COL3A1 axis regulates central carbon metabolism in head and neck squamous cell carcinoma and is associated with poor tumor prognosis [J]. *Ann Transl Med*, 2024, 12(1): 20.

[7] Xie F, Xie G, Sun Q. Long noncoding RNA DLX6-AS1 promotes the progression in cervical cancer by targeting miR-16-5p/ARPP19 axis [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(2): 129-136.

[8] 付玉娟, 殷涛, 倪猛, 等. XIST/miRNA-34a 信号轴调控结直肠癌 SW480 放疗敏感性的机制研究[J]. *癌症进展*, 2019, 17(6): 661-665.

[9] Masoudi-Khoram N, Abdolmaleki P, Hosseinkhan N, et al. Differential miRNAs expression pattern of irradiated breast cancer cell lines is correlated with radiation sensitivity [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9054.

[10] Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: enter cross-sectional imaging [J]. *Radiology*, 2019, 292(1): 15-24.

[11] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(4): 265-269.

[12] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(6): 613-622.

[13] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111.

[14] 朱瑞霞, 侯永利, 李齐羽, 等. 宫颈癌组织中 Survivin、ICAM-3 的表达及与放疗敏感性的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(1): 21-24.

[15] 施璠, 汪涛, 王娟, 等. 宫颈癌组织中 Survivin、UHRF1 mRNA 表达及其与宫颈癌放疗敏感性的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2020, 41(1): 23-26.

[16] 邱丽君, 张静怡, 袁健珊, 等. 宫颈鳞状细胞癌组织 LncRNA DCST1-AS1、LncRNA MCM3AP-AS1 表达与增殖侵袭基因和预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(10): 1985-1990.

[17] Yang H, Zhang X, Zhao Y, et al. Downregulation of lncRNA XIST represses tumor growth and boosts radiosensitivity of neuroblastoma via modulation of the miR-375/L1CAM axis [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11): 2679-2690.

[18] Du R, Jiang F, Yin Y, et al. Knockdown of lncRNA X inactive specific transcript (XIST) radiosensitizes non-small cell lung cancer (NSCLC) cells through regulation

- of miR-16-5p/WEE1 G2 checkpoint kinase (WEE1) axis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021, 1 (35): 2058738420966087.
- [19]刘宇,李延,雷玉荣.长春新碱通过 lncRNA XIST/miR-485-5p 调控宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(10):1949-1955.
- [20]朱慧婧,张敏,张小霞,等.宫颈癌患者血清 lncRNA XIST 的表达及其意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44 (17):2086-2091.
- [21]Sriharikrishnaa S, John FE, Bairy M, et al. A comprehensive review on the functional role of miRNA clusters in cervical cancer [J]. *Epigenomics*, 2024, 16 (7): 493-511.
- [22]Gupta S, Silveira DA, Mombach JCM, et al. The lncRNA DLX6-AS1/miR-16-5p axis regulates autophagy and apoptosis in non-small cell lung cancer: A Boolean model of cell death[J]. *Noncoding RNA Res*, 2023, 8(4):605-614.
- [23]Wang F, Mao A, Tang J, et al. MicroRNA-16-5p enhances radiosensitivity through modulating Cyclin D1/E1-pRb-E2F1 pathway in prostate cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):13182-13190.
- [24]Zhao Z, Ji M, Wang Q, et al. miR-16-5p/PDK4-mediated metabolic reprogramming is involved in chemoresistance of cervical cancer[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 7(1):509-517.
- [25]Fujii T, Nishio E, Tsukamoto T, et al. Performance of an ancillary test for cervical cancer that measures miRNAs and cytokines in serum and cervical mucus [J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(8):2795-2807.
- [专业责任编辑:高艳娥]
[中文编辑:刘昕田;英文编辑:杨周岐]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物,主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式,向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展,妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验,妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊,国际标准连续出版物号:ISSN 1673-5293;国内统一连续出版物号:CN 61-1448/R。现为月刊,每月下旬出版(年定价:360 元)。2007 年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,并作为“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录,现已在微信平台发布,并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009 年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖,2020 年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位:中华人民共和国教育部

主办单位:西安交通大学、中国妇幼健康研究会

地 址:西安市雁塔西路 76 号(西安交通大学医学部)009 号信箱

电 话:(029)82655049

邮政编码:710061

国内邮发代号:52-135

海外发行代号:BM6616

在线投稿网址:mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱:bjblm@mail.xjtu.edu.cn