

miRNA-182 水平与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系

高飞¹,王永存²,尹纪来¹,王大平¹

(1.海南医学院第一附属医院检验科,海南 海口 570105;2.广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心,广东 湛江 524001)

[摘要]目的 探讨 miRNA-182 水平与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系。方法 选择 2021 年 2 月至 2023 年 6 月在海南医学院第一附属医院治疗的 112 例宫颈癌患者为研究对象,根据研究对象 180 天随访过程中有无死亡这一不良结局为判断终点,分为预后良好组(78 例)和预后不良组(34 例)。对不同 miRNA-182 水平患者进行临床特征比较,分析不同 miRNA-182 水平患者预后情况,研究患者 miRNA-182 水平与预后不良发生概率的剂量反应关系,进行 miRNA-182 水平与预后的决策曲线分析(DCA)。结果 与低水平 miRNA-182 组相比,中高水平组患者年龄较大,吸烟史、糖尿病史、国际妇产科联合会(FIGO)肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、鳞状细胞癌、辅助治疗给药、淋巴结转移占比较高,饮酒史、阴道浸润占比较低,差异均具有统计学意义(χ^2/F 值介于 3.650~15.118 之间, $P<0.05$);与预后良好组相比,预后不良组患者 miRNA-182 水平较高,差异具有统计学意义($t=2.652$, $P<0.05$);Cox 回归模型显示低、中等水平组患者预后不良风险均低于高水平组(HR 值介于 0.125~0.566 之间, $P<0.05$);剂量反应关系结果显示 miRNA-182 水平与预后不良呈显著正相关性;DCA 曲线分析结果显示,高风险阈值在 1%~70% 内取值越小,净获益率越高,临床意义越大。结论 miRNA-182 水平对宫颈癌患者的预后有良好的预测价值,值得临床推广。

[关键词]miRNA-182;宫颈癌;临床病理特征;预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.004

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)03-0021-09

Relationship between miRNA-182 level and clinicopathological features and prognosis of patients with cervical cancer

GAO Fei¹, WANG Yongcun², YIN Jilai¹, WANG Daping¹

(1.Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Haikou 570105, China; 2.Tumor Center, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Zhanjiang 524001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between miRNA-182 levels and the clinical pathological characteristics and prognosis of cervical cancer patients. **Methods** A total of 112 cervical cancer patients treated at the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from February 2021 to June 2023 were selected as the study subjects, and they were divided into good prognosis group (78 cases) and poor prognosis group (34 cases) according to the adverse outcome of death during the 180-day follow-up of the study subjects. The clinical characteristics of patients with different miRNA-182 levels were compared, the prognosis of patients with different miRNA-182 levels was analyzed, the dose-response relationship between miRNA-182 levels and the probability of adverse prognosis was studied, and the decision curve analysis (DCA) between miRNA-182 levels and prognosis was analyzed. **Results** Compared with the low-level miRNA-182 group, the patients in the middle-to-high-level group were older, with a higher proportion of smoking history, diabetes history, International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) tumor stage III-IV, squamous cell carcinoma, adjuvant therapy administration, lymph node metastasis, alcohol history and vaginal invasion, and the differences were statistically significant (χ^2/F values ranging from 3.650 to 15.118, $P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the miRNA-182 level was higher in the poor prognosis group, and the difference was statistically significant ($t=2.652$, $P<0.05$). The Cox regression model showed that the risk of poor prognosis in the low- and middle-level groups was lower than that in the high-level group (HR values ranging from 0.125 to 0.566, $P<0.05$). The results of dose-response relationship showed that miRNA-182 level was significantly positively correlated with poor prognosis. The results of DCA curve analysis showed that the smaller the high-risk threshold within 1%~70%, the higher the net benefit rate and the greater the clinical significance.

[收稿日期]2024-01-27

[基金项目]海南医学院第一附属医院 2020 年度青年培育基金(HYYFYPY202004)

[作者简介]高飞(1984—),女,副主任技师,主要从事临床实验室的检验方法和疾病诊断研究。

Conclusion The level of miRNA-182 has a good predictive value for the prognosis of cervical cancer patients, which is worthy of clinical promotion.

[Key words] miRNA-182; cervical cancer; clinicopathological feature; prognosis

宫颈癌是全球女性常见癌症之一,2020 年全球发病率为 13.3/10 万人^[1]。每 10 例病例中就有 8 例发生在低收入和中等收入国家——这种差异是由癌症预防和治疗机会不平等造成的^[2]。此外,约有 342 000 例宫颈癌死亡,占恶性肿瘤女性死亡人数的 7.7%。根据这些统计数据,宫颈癌被列为女性第四大癌症和死亡原因^[3]。宫颈癌发病率和死亡率的地域差异与社会经济发展水平密切相关^[4]。为了解决这个问题,世界卫生组织(World Health Organization,WHO)于 2020 年启动了一项全球战略,旨在加快根除宫颈癌^[5]。虽然中国在女性医疗保健方面取得了重大进展,并且由于经济的强劲发展,宫颈癌发病率普遍下降,但疾病数据仍然令人震惊。仅在 2020 年,中国就报告了 109 741 例宫颈癌新发病例,占女性肿瘤发病率的 5.2%,在全球排名第六。此外,宫颈癌死亡病例为 59 060 例,占女性肿瘤相关死亡病例的 5.0%,排名第七。宫颈癌仍然是中国肿瘤总发病率和死亡率的“十大肿瘤”之一^[6-7]。

miRNA 是大小约为 23 nt 的转录本,可以在转录后水平上影响基因的表达^[8]。这些小的、高度保守的转录本被 RNA 聚合酶 II 和 III 转录。这些聚合酶产生的 miRNA 前体经过一组切割作用,形成成熟的 miRNA^[9]。miRNA 在基因表达调控中的功能是通过 RNA 诱导的沉默复合物完成的^[10]。组装到 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex,RISC)中后,miRNA 以特定方式激活该复合物,使其能够靶向特定的 mRNA^[11]。控制癌基因和抑癌基因的 miRNA 在各种人类恶性肿瘤中差异表达,并在所有癌症标志中发挥核心作用,尤其是在识别其真实靶点方面。

其中,miRNA-182 已成为宫颈癌诊断和分期的潜在生物标志物。然而,很少有研究验证 miRNA 作为宫颈癌潜在生物标志物的作用,从而限制了其临床应用^[12]。在本研究中,评估了不同 miRNA-182 水平与预后的相关性,分析了 miRNA-182 对预后的预测价值,以期为临床提供更多的依据,提高宫颈癌患者生存质量和预后情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 2 月至 2023 年 6 月在海南医学院第一附属医院治疗的 112 例宫颈癌患者为研究对象,年龄 24~75 岁,平均(51.13±11.10)岁。纳入标准:①符合美国癌症协会 2020 年指南宫颈癌诊断标准^[13];②患者在诊断前未接受过任何治疗;③治疗、随访、沟通配合度高;④临床资料完整。排除标准:①患有其他原发性恶性肿瘤;②尸检、死亡证明报告的诊断来源或无病理诊断;③没有某些必要的临床病理数据,包括手术方式和病理分期等。本研究已经过本医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2023-KYL-172),所有研究对象均知情同意自愿参与研究。

1.2 临床资料收集

本项目收集资料包括:①一般资料:年龄、吸烟、饮酒、体重指数(body mass index,BMI)、教育水平、月收入情况、户籍情况、工作情况、体温;②临床病理特征:国际妇产科联合会(the International Federation of Gynecology and Obstetrics,FIGO)建立的肿瘤分期、组织学亚型、肿瘤大小、阴道浸润、手术方式和辅助治疗给药;③复发和转移;④对研究对象进行出院后半年的电话回访或门诊随访,统计研究对象出院后半年的生存状况。

1.3 检查方法

miRNA 表达的实验室技术:miRNA 182 使用 mirVana RNA 分离试剂盒从保存的组织核心中分离 miRNAs。用 1X mops-甲醛琼脂糖凝胶检测提取 RNA 池的完整性。使用 Ambion mirVana miRNA 分离试剂盒[®]提取低分子量 RNA,并严格遵循用户手册中的操作指令。采用 NanoDrop ND-1000 分光光度计(NanoDrop Technologies)测定 A260/A280 比值,测定 RNA 浓度和纯度。RNA 样品保存在-80℃,待进一步使用。使用 NanoDrop ND-1000 分光光度计(NanoDrop Technologies)对每个样品的 miRNA 浓度进行定量。以 500ng/uL 的 miRNA 为模板,使用 Taqman microRNA 逆转录试剂盒[®]

(ThermoFisher Scientific Inc)进行检测。

从收集的新鲜晨尿(50mL)中分离 RNA,在 2 500r/min,23℃ 离心 15min。然后丢弃上清,将剩余沉淀物重悬于 1mL 1X PBS 中,再次在 2 500r/min, 23℃ 离心 15min,洗涤沉淀物。最终颗粒使用 RNeasy Mini Kit® 按照制造商的方案(Kit, Qiagen RNeasy)进行 RNA 分离。使用加拿大 Norgen Biotek 公司的 microRNA 分离纯化试剂盒(Cat No. 29000)。研究遵循制造商的说明,方案开始时取每位患者 15mL 尿液样本,用 β-巯基乙醇裂解缓冲液进行裂解,漩涡裂解细胞。然后加入 99.9%的分子级乙醇沉淀 miRNA,样品通过试剂盒提供的自旋柱离心。当所有的材料混合通过后,用提供的洗涤缓冲液清洗色谱柱,干燥,并使用试剂盒洗脱液,以 50μL 的体积洗脱最终 RNA。

采用 TaqMan microRNA 反转录试剂盒和带有设计引物(Sigma)的 SoS Eva Green qPCR Master Mixes® (BIORAD®),使用实时荧光定量 PCR(BIORAD C96f real-time PCR machine)检测 miRNA-182 表达水平。扩增产物的实时检测是基于检测 SOoS Eva Green 与双链 DNA 结合产生的荧光信号。收集每个 PCR 反应的荧光信号,绘制归一化的峰值与循环数的关系图。通过比较阈循环值(Cycle threshold,Ct)值来表征反应。Ct 是一个无单位值,定义为当归一化后的样品荧光信号始终处于放大的线性相位时,其通过基线以上的固定阈值时的分数循环数。

1.4 评价标准

根据研究对象随访过程中有无死亡这一不良结

局为判断终点,根据预后情况将 112 例患者分为预后良好组 78 例和预后不良组 34 例。根据 miRNA-182 水平,本研究将患者分为低水平组:miRNA-182 水平<1.0ng/mL,中等水平组:1.0~1.5ng/mL,高水平组:miRNA-182 水平>1.5ng/mL。

1.5 统计学方法

将采集的数据录入 SPSS 22.0 统计学软件中进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析;计数资料用例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验;Cox 回归分析 miRNA-182 水平与预后不良风险的关联性;限制性立方样条法分析患者 miRNA-182 水平与预后不良发生概率的剂量反应关系;进行患者 miRNA-182 水平与预后的决策曲线分析(decision curve analysis, DCA);采用倾向性评分校正法结合 Log-binomial 模型分析患者 miRNA-182 水平与不良预后的关联性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 miRNA-182 患者临床病理特征比较

本研究患者 miRNA-182 高水平组 35 例、中等水平组 37 例、低水平组 40 例。与低水平组相比,中高水平组患者年龄较大,吸烟史、糖尿病史、FIGO 肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、鳞状细胞癌、辅助治疗给药、淋巴结转移占比较高,饮酒史、阴道浸润占比较低,差异均具有统计学意义(χ^2/F 值介于 3.650~15.118 之间, $P<0.05$),见表 1。

表 1 不同 miRNA-182 患者的临床病理特征比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1 Comparison of clinical and pathological features in patients with different miRNA-182 expression levels [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	高水平组(n=35)	中等水平组(n=37)	低水平组(n=40)	χ^2/F	P
年龄(岁)	54.17±10.02	50.28±9.93	48.15±9.23	3.650	0.029
吸烟史				7.051	0.029
有	23(65.71)	18(48.65)	14(35.00)		
无	12(34.29)	19(51.35)	26(65.00)		
饮酒史				7.996	0.018
有	18(51.43)	29(78.38)	31(77.50)		
无	17(48.57)	8(21.62)	9(22.50)		

(转下表)

(续上表)

因素	高水平组(n=35)	中等水平组(n=37)	低水平组(n=40)	χ^2/F	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	22.35±2.09	23.01±1.98	22.02±2.12	2.268	0.108
教育情况				0.972	0.914
研究生及以上	8(22.86)	12(32.43)	11(27.50)		
本科及大专	15(42.86)	15(40.54)	16(40.00)		
高中	12(34.28)	10(27.03)	13(32.50)		
居住地				0.277	0.870
农村	20(57.14)	20(54.05)	24(60.00)		
城市	15(42.86)	17(45.95)	16(40.00)		
工作情况				1.449	0.485
在职	18(51.43)	21(56.76)	26(65.00)		
退休	17(48.57)	16(43.24)	14(35.00)		
月收入情况				0.422	0.981
>5 000 元	10(28.57)	11(29.73)	12(30.00)		
3 000 元~5 000 元	15(42.86)	16(43.24)	19(47.50)		
<3 000 元	10(28.57)	10(27.03)	9(22.50)		
体温(℃)	36.52±0.68	36.68±0.82	36.76±0.71	1.007	0.369
呼吸频率(次/min)	23.35±3.05	23.68±3.11	23.52±3.35	0.097	0.908
心率(次/分)	106.68±6.81	107.01±7.12	106.95±6.96	0.023	0.977
糖尿病史	26(74.29)	17(45.95)	15(37.50)	10.871	0.004
FIGO 肿瘤分期				15.118	0.001
I ~ II	8(22.86)	19(51.35)	27(67.50)		
III ~ IV	27(77.14)	18(48.65)	13(32.50)		
阴道浸润				8.198	0.017
是	13(37.14)	21(56.76)	28(70.00)		
否	22(62.86)	16(43.24)	12(30.00)		
肿瘤大小				0.109	0.947
≤2cm	20(57.14)	20(54.05)	23(57.50)		
>2cm	15(42.86)	17(45.95)	17(42.50)		
组织学亚型				6.556	0.038
鳞状细胞癌	22(62.86)	21(56.76)	14(35.00)		
腺癌	13(37.14)	16(43.24)	26(65.00)		
手术方式				0.454	0.978
宫颈锥形切除术	15(42.86)	18(48.65)	17(42.50)		
广泛性子宫切除术	10(28.57)	9(24.32)	12(30.00)		
其他	10(28.57)	10(27.03)	11(27.50)		
辅助治疗给药				6.321	0.042
放化疗	24(68.57)	18(48.65)	16(40.00)		
无	11(31.43)	19(51.35)	24(60.00)		
复发					
是	18(51.43)	16(43.24)	13(32.50)	2.783	0.249
否	17(48.57)	21(56.76)	27(67.50)		
淋巴结转移				6.796	0.033
是	19(54.29)	21(56.76)	12(30.00)		
否	16(45.71)	16(43.24)	28(70.00)		

2.2 影响宫颈癌患者预后的单因素分析

与预后良好组相比,预后不良组患者年龄较大,miRNA-182 水平较高,吸烟史、饮酒史、糖尿病史、FIGO 肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、鳞状细胞癌、肿瘤>2cm、复发、淋巴结转移占比较高,辅助治疗给药占比较低,差异均具有统计学意义(χ^2/t 值介于 2.652~12.531 之间, $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s,n(\%)$]
Table 2 Comparison of clinical data between two groups of patients [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

因素	预后良好组(n=78)	预后不良组(n=34)	χ^2/t	P
年龄(岁)	43.21±9.10	50.06±9.97	3.558	0.001
吸烟史			6.357	0.012
有	26(33.33)	20(58.82)		
无	52(66.67)	14(41.18)		
饮酒史			4.369	0.037
有	25(32.05)	18(52.94)		
无	53(67.95)	16(47.06)		
BMI(kg/m ²)	23.53±2.34	23.46±2.15	0.149	0.882
教育情况			1.408	0.495
研究生及以上	22(28.20)	6(17.65)		
本科及大专	32(41.03)	16(47.06)		
高中	24(30.77)	12(35.29)		
居住地			0.032	0.859
农村	45(57.69)	19(55.88)		
城市	33(42.31)	15(44.12)		
工作情况			0.603	0.437
在职	42(53.85)	21(61.76)		
退休	36(46.15)	13(38.24)		
月收入情况			0.733	0.693
>5 000 元	22(28.21)	11(32.35)		
3 000 元~5 000 元	34(43.58)	16(47.06)		
<3 000 元	22(28.21)	7(20.59)		
体温(℃)	36.86±0.79	36.94±0.81	0.489	0.626
呼吸频率(次/min)	24.34±3.12	23.56±3.13	1.215	0.227
心率(次/分)	106.31±6.35	107.01±6.81	0.525	0.601
糖尿病史	32(41.03)	22(64.71)	5.318	0.021
miRNA-182(ng/mL)	0.89±0.75	1.34±0.98	2.652	0.009
FIGO 肿瘤分期			5.082	0.024
Ⅰ~Ⅱ	50(64.10)	14(41.18)		
Ⅲ~Ⅳ	28(35.90)	20(58.82)		
组织学亚型			7.578	0.006
鳞状细胞癌	33(42.31)	24(70.59)		
腺癌	45(57.69)	10(29.41)		

(转下表)

(续上表)

因素	预后良好组(n=78)	预后不良组(n=34)	χ^2/t	<i>P</i>
肿瘤大小			8.712	0.003
$\leq 2\text{cm}$	51(65.38)	12(35.29)		
$> 2\text{cm}$	27(34.62)	22(64.71)		
阴道浸润			0.131	0.717
是	50(64.10)	23(67.65)		
否	28(35.90)	11(32.35)		
手术方式			1.226	0.542
宫颈锥形切除术	32(41.03)	16(47.06)		
广泛性子宫切除术	22(28.21)	11(32.35)		
其他	24(30.77)	7(20.59)		
辅助治疗给药			12.531	<0.001
放化疗	49(62.82)	9(26.47)		
无	29(37.18)	25(73.53)		
复发			7.384	0.007
是	31(39.74)	23(67.65)		
否	47(60.26)	11(32.35)		
淋巴结转移			6.557	0.010
是	30(38.46)	22(64.71)		
否	48(61.54)	12(35.29)		

2.3 miRNA-182 水平与预后不良风险的关系

通过校正不同影响因素,构建不同模型,采用多元 Cox 回归分析宫颈癌患者预后风险。结果显示,4 个模型低、中等水平组患者预后不良风险均低于

高水平组(*HR* 值介于 0.125~0.566 之间, $P<0.05$),其中模型 4 低水平组患者预后不良风险是高水平组的 0.366 倍($HR = 0.366, 95\%CI: 0.274 \sim 0.513, P<0.05$),见表 3。

表 3 miRNA-182 水平与预后不良风险的关系

Table 3 Relationship between miRNA-182 levels and the risk of poor prognosis

模型	低水平组(miRNA-182 $<1.0\text{ng/mL}$)		中等水平组(miRNA-182 为 $1.0\sim1.5\text{ng/mL}$)		高水平组 (miRNA-182 $>1.5\text{ng/mL}$)
	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	
模型 1	0.125(0.070~0.243)	0.007	0.428(0.218~0.605)	0.012	1.000(ref)
模型 2	0.216(0.109~0.383)	0.005	0.473(0.235~0.745)	0.008	1.000(ref)
模型 3	0.245(0.163~0.405)	0.004	0.496(0.302~0.806)	0.009	1.000(ref)
模型 4	0.366(0.274~0.513)	0.006	0.566(0.412~0.832)	0.034	1.000(ref)

注:模型 1:未校正;模型 2:校正年龄、教育情况和 BMI 等一般因素;模型 3:校正模型 2 和体温、呼吸频率等因素;模型 4:校正模型 3 和 FIGO 肿瘤分期、组织学亚型等临床病理特征;ref:参照组。

2.4 患者 miRNA-182 水平与预后不良发生概率的剂量反应关系分析

以 miRNA-182 水平 1.0ng/mL 为参考值,采用限制性立方样条法分析 miRNA-182 水平与预后不

良发生概率的剂量反应关系,结果显示 miRNA-182 水平与预后不良呈显著正相关性,尤其当 miRNA-182 $>1.0\text{ng/mL}$ 时,随着其水平上升,宫颈癌预后不良的发生概率显著上升,见图 1。

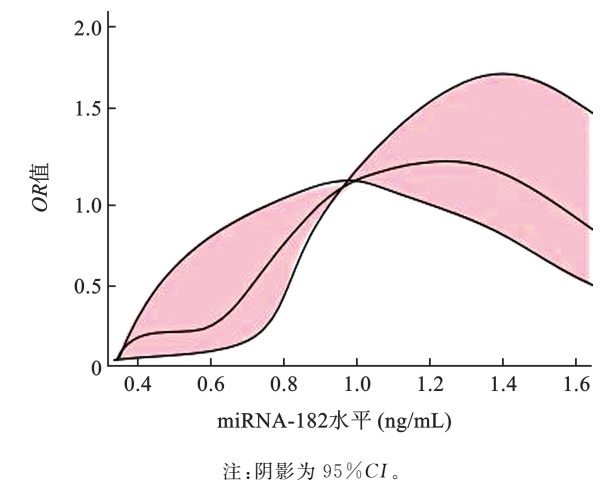


图 1 miRNA-182 水平与预后不良发生
概率的剂量反应关系

Fig.1 Dose-response relationship between miRNA-182 levels and the probability of poor prognosis occurrence

2.5 miRNA-182 水平与预后的 DCA 曲线分析

高风险阈值设为(0,1)。在高风险阈值为(1%~70%)时,净获益率>0,提示有临床意义;且高风险阈值在(1%~70%)之间取值越小,净获益率越高,临床意义越大,见图 2。

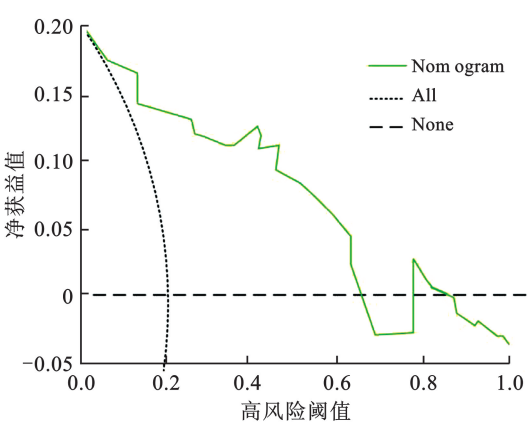


图 2 DAC 曲线分析图

Fig.2 DAC curve analysis plot

2.6 预后不良亚型分析

分析不同预后亚型与 miRNA-182 的关联性,发现 miRNA-182 水平与预后不良亚型具有相关性。采用倾向性评分校正法结合 Log-binomial 模型调整后,结果显示随访 180 天后高水平组发生死亡比例为 37.14%,低水平组发生死亡的比例为 22.50%;高水平组发生预后不良的风险是低水平组的 1.785 倍($aRR=1.785, 95\%CI: 1.442\sim 2.858$),见表 4。

表 4 三组患者预后不良及其亚型间的关联

Table 4 Association between poor prognosis and subtypes in three groups of patients with miRNA-182

预后不良亚型	高水平组 (n=35)	中等水平组 (n=37)	低水平组 (n=40)	RR(95%CI)	aRR ^a (95%CI)	aRR ^b (95%CI)
随访 60 天共死亡	6(17.14)	4(10.81)	2(5.00)	1.516(1.328~1.927)	1.628(1.116~1.853)	1.656(1.012~2.142)
随访 120 天共死亡	9(25.71)	7(18.92)	5(12.5)	1.545(1.018~1.935)	1.612(1.206~1.603)	1.702(1.327~2.406)
随访 180 天共死亡	13(37.14)	12(32.43)	9(22.50)	1.324(1.165~2.056)	1.673(1.218~2.181)	1.785(1.442~2.858)

注:^a表示调整年龄、吸烟史、糖尿病史、饮酒史后的风险比;^b表示调整年龄、吸烟史、糖尿病史、饮酒史、FIGO 肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ期、鳞状细胞癌、肿瘤>2cm、复发、淋巴结转移、辅助治疗给药后的风险比。

3 讨论

3.1 宫颈癌患者 miRNA-182 水平与临床特征的关系

关系

宫颈癌是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的生殖系统感染疾病^[14]。尽管有疫苗、改进的筛查程序和放化疗,宫颈癌仍然是 23 个国家最常见的癌症,也是 36 个国家癌症死亡的主要原因^[15]。在发展中国家,通过筛查实践发现宫颈癌的早期发现率仍然很低^[16]。早期宫颈癌筛查对于为女性提供更好的机会接受癌前病变和癌症阶段

的有效治疗至关重要。宫颈癌筛查的延迟会导致晚期就诊和癌症转移^[14]。因此,有必要提出新的诊断和治疗靶点。

有研究表明 miRNA 可能在宫颈癌的发病机制中起作用^[17]。miRNA 是长度为 18~25 个核苷酸的短非编码 RNA。它们最初从 DNA 序列合成为初级 miRNA,并经过进一步加工以形成前体和成熟 miRNA。miRNA 与其靶标 mRNA 表现出很强的互补结合,通过促进 mRNA 降解或减少 mRNA 翻译对基因表达产生负面影响^[18]。miRNA 通过转录后抑制信使 RNA(messenger RNAs, mRNA)在调

节各种生理和病理过程中发挥关键作用,具体来说,miRNA影响炎症细胞的分化和功能,其中miRNA-182作为一种转录因子,可调节T细胞中Foxp3的表达,从而影响细胞分化和活化^[19]。因此,本研究过程中对宫颈癌患者尿液中miRNA-182的水平测定,并与患者临床特征结合分析,结果显示不同miRNA-182水平与年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、FIGO肿瘤分期、组织学亚型、阴道浸润、辅助治疗给药、淋巴结转移等均具有相关性。

3.2 宫颈癌患者 miRNA-182 水平与预后的关系

有研究表明,miRNA-182水平变化可能诱导肿瘤的发生,参与宫颈癌的发展^[20-21]。本研究对患者进行了180天的随访调查,提示miRNA-182的水平升高,预后不良的概率也随之增长。分别采用4个模型,通过校正不同影响因素,对宫颈癌患者预后风险进行评估,结果显示4个模型中低水平组患者预后不良风险均低于高水平组。本研究的生存曲线显示,随访天数增加,患者死亡率随之增加,随着miRNA-182水平上升,预后不良发生的概率逐渐升高。miRNA-182水平与预后不良发生概率的剂量反应关系结果显示,miRNA-182水平与预后不良呈显著正相关性,尤其当miRNA-182<1.0 ng/mL时,随着其水平减少,预后不良的发生概率显著下降,与现有研究中的发现类似^[22]。本研究仍存在一些不足,将miRNA-182用于宫颈癌治疗的临床实践之前,必须解决一些困难:作为一种生物标志物,主要挑战包括区域组织和血清基因表达的变异性、从全血中收集优质血清或血浆及RNA定量的处理。另外,本次调查中未收集性传播疾病史、就诊次数、筛查费用等,之后需增加混杂因素进一步研究。

综上所述,miRNA-182水平与宫颈癌患者的预后密切相关,以miRNA-182水平为预测指标的模型将有助于未来宫颈癌的治疗管理。

[参考文献]

[1] Rahangdale L, Mungo C, O'Connor S, et al. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk[J]. *Bmj*, 2022, 379(1): e070115.

[2] 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.

- [3] Huang L, Liu F, Liu X, et al. Parthenolide inhibits the proliferation and migration of cervical cancer cells via FAK/GSK3 β pathway[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2024, 93(3): 203-213.
- [4] Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative[J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206.
- [5] Yi M, Li T, Niu M, et al. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 55.
- [6] 郭凤, 黄伟, 王佩红, 等. miR-944 在 HPV16 阳性宫颈癌患者组织表达及临床意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(3): 94-98.
- [7] Yin S, Cui H, Qin S, et al. Manipulating TGF- β signaling to optimize immunotherapy for cervical cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166(1): 115355.
- [8] Hussen B M, Hidayat H J, Salihi A, et al. MicroRNA: a signature for cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138(24): 111528.
- [9] Ghafouri-Fard S, Honarmand T K, Hussen B M, et al. MicroRNA signature in liver cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 219(1): 153369.
- [10] Hussen B M, Abdullah S T, Rasul M F, et al. MicroRNAs: important players in breast cancer angiogenesis and therapeutic targets[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8(1): 764025.
- [11] Hussen B M, Hidayat J, Ghafouri-Fard S. Identification of expression of CCND1-related lncRNAs in breast cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 236(1): 154009.
- [12] Nayak B, Khan N, Garg H, et al. Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer[J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(4): 614-623.
- [13] Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 321-346.
- [14] Alie M S, Negesse Y, Ayenew M. Determinants of cervical

- cal cancer screening among women aged 30-49 years old in four african countries;a cross-sectional secondary data analysis[J].Cancer Control,2023,30(4):107170-427.
- [15]张贤雨,马欢,宋凤丽,等.miR-216a 通过下调 CAPN6 抑制宫颈癌细胞增殖并促进细胞凋亡的研究[J].中国妇幼健康研究,2023,34(1):75-84.
- [16]Tadesse F, Megerso A, Mohammed E, et al. Cervical-cancer screening practice among women: a community based cross-sectional study design[J]. Inquiry, 2023, 60(1):469580231159743.
- [17]Shen S, Zhang S, Liu P, et al. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer[J]. Cancer Genet, 2020, 248-249(1):25-30.
- [18]Thapa K, Khan H, Singh TG, et al. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(9):1725-1742.
- [19]Shademan B, Zakeri M, Abbasi S, et al. Relationship between miRNA-21, miRNA-155, and miRNA-182 expression and inflammatory factors in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 232(1):107873.
- [20]Nahand J S, Vandchali N R, Darabi H, et al. Exosomal microRNAs: novel players in cervical cancer[J]. Epigenomics, 2020, 12(18):1651-1660.
- [21]李芳芳,陈莉,张先娟,等. microRNA-182-5p 靶向 BNIP3 抑制卵巢癌细胞增殖和迁移的研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(7):792-795.
- [22]Lu X, Li R, Ying Y, et al. Gene signatures, immune infiltration, and drug sensitivity based on a comprehensive analysis of m6a RNA methylation regulators in cervical cancer[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):1-20.
- [专业责任编辑:安瑞芳]
[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:李晓雪]

《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