

MYLIP 和 miR-542-3p 与宫颈癌患者 早期诊断及临床预后的关系

田文¹,尹晓梅¹,付森¹,刘蓬¹,王莎¹,刘昊²,王东海²

(保定市第二中心医院 1.产科;2.妇科,河北保定 072750)

[摘要]目的 探讨血清肌球蛋白调节轻链相互作用蛋白(MYLIP)和微小RNA-542-3p(miR-542-3p)表达水平对宫颈癌(CC)早期诊断价值及与其临床预后的关系。方法 选取本院2018年5月至2020年5月期间收治的128例CC患者作为CC组,另选取同期于本院就诊的86例宫颈上皮瘤变(CIN)患者作为CIN组,行体检的74例体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测各组血清MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平,收集CC患者临床病理特征资料,分析二者表达水平与CC患者临床病理特征的关系;使用ENCORI网站预测MYLIP和miR-542-3p之间是否存在靶向关系;使用Pearson法分析MYLIP mRNA和miR-542-3p表达的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平对CC的早期诊断价值;使用Kaplan-Meier法分析血清MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平与CC患者预后的关系;使用Cox回归分析影响CC患者预后的风险因素。结果 CC组血清MYLIP mRNA表达水平显著高于CIN组和对照组($F=118.850, P<0.001$),CC组血清miR-542-3p表达水平显著低于CIN组和对照组($F=85.413, P<0.001$);CC患者血清MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平与是否绝经($\chi^2=5.026, 6.133$)、宫颈浸润深度($\chi^2=6.767, 7.957$)、FIGO分期($\chi^2=7.788, 11.480$)、TNM分期($\chi^2=12.426, 20.150$)、淋巴结是否转移($\chi^2=8.821, 12.687$)有关($P<0.05$);MYLIP和miR-542-3p存在靶向结合位点,且CC患者血清MYLIP mRNA与miR-542-3p表达为负相关关系($r=-0.415, P<0.001$);血清MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平单独及联合诊断CC的曲线下面积(AUC)分别为0.807、0.815、0.894,联合诊断效果优于单独诊断($Z_{二者联合-MYLIP}=2.165, P=0.030; Z_{二者联合-miR-542-3p}=2.360, P=0.018$);血清MYLIP mRNA高表达患者3年生存率显著低于低表达患者(52.24% vs. 78.69%, $\chi^2=10.869, P=0.001$),血清miR-542-3p高表达患者3年生存率显著高于低表达患者(79.03% vs. 51.52%, $\chi^2=11.771, P=0.001$);MYLIP mRNA高表达($HR=1.972, 95\%CI: 1.565\sim 2.485$)是CC患者死亡的危险因素,miR-542-3p高表达($HR=0.517, 95\%CI: 0.399\sim 0.670$)是CC患者死亡的保护因素($P<0.05$)。结论 血清MYLIP mRNA和miR-542-3p表达水平对早期诊断宫颈癌具有一定的价值,且二者表达水平与宫颈癌患者临床预后密切相关。

[关键词]肌球蛋白调节轻链相互作用蛋白;微小RNA-542-3p;宫颈癌;早期诊断;临床预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.10.10

[中图分类号]R737

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)10-0055-08

The relationship between MYLIP and miR-542-3p with early diagnosis and clinical prognosis in patients with cervical cancer

TIAN Wen¹, YIN Xiaomei¹, FU Miao¹, LIU Peng¹, WANG Sha¹, LIU Hao², WANG Donghai²

(1.Department of Obstetrics; 2.Department of Gynecology, Baoding NO.2 Central Hospital, Hebei Baoding 072750, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of serum myosin regulatory light chain interacting protein (MYLIP) and microRNA-542-3p (miR-542-3p) expression levels in the early diagnosis of cervical cancer (CC) and their relationship with clinical prognosis. **Methods** A total of 128 patients with CC admitted to our hospital from May 2018 to May 2020 were selected as the CC group, 86 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) who were treated in our hospital during the same period were selected as the CIN group, and 74 healthy patients who underwent physical examination were selected as the control group. The expression levels of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p in each group were detected by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the clinicopathological characteristics of CC patients were collected, and the relationship between the expression levels and the clinicopathological characteristics of CC patients was analyzed. The ENCORI website was used to predict whether there was a targeting relationship between MYLIP and miR-542-3p; Pearson method was applied to analyze the correlation between MYLIP mRNA and miR-542-3p expression; the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the

[收稿日期]2023-11-15

[基金项目]河北省保定市科技计划项目(2241ZF195)

[作者简介]田文(1991—),女,主治医师,主要从事妇科相关研究。

[通讯作者]刘蓬,副主任医师。

value of MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels in the early diagnosis of CC; the Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels and the prognosis of CC patients; Cox regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis and mortality in patients with CC. **Results** The expression level of serum MYLIP mRNA in CC group was significantly higher than that in CIN group and the control group ($F=118.850$, $P<0.001$), and the expression level of miR-542-3p was significantly lower than that in CIN group and the control group ($F=85.413$, $P<0.001$), the expression levels of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p in CC patients were correlated with menopause ($\chi^2=5.026, 6.133$), depth of cervical infiltration ($\chi^2=6.767, 7.957$), FIGO stage ($\chi^2=7.788, 11.480$), TNM stage ($\chi^2=12.426, 20.150$), and lymph node metastasis ($\chi^2=8.821, 12.687$) ($P<0.05$); there were targeted binding sites between MYLIP and miR-542-3p, and serum MYLIP mRNA was negatively correlated with miR-542-3p expression in CC patients ($r=-0.415$, $P<0.001$). The AUC of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels individually and in combination in the diagnosis of CC were 0.807, 0.815, and 0.894, the combined diagnosis effect was better than that of individual diagnosis ($Z_{\text{the two are combined-MYLIP}}=2.165$, $P=0.030$; $Z_{\text{the two are combined-miR-542-3p}}=2.360$, $P=0.018$). The 3-year survival rate of patients with high expression of serum MYLIP mRNA was significantly lower than that of patients with low expression (52.24% vs. 78.69%, $\chi^2=10.869$, $P=0.001$), and the 3-year survival rate of patients with high expression of serum miR-542-3p was significantly higher than that of patients with low expression (79.03% vs. 51.52%, $\chi^2=11.771$, $P=0.001$). High expression of MYLIP mRNA is a risk factor for death in CC patients ($HR=1.972$, 95% CI: 1.565-2.485), and high expression of miR-542-3p is a protective factor for death in CC patients ($HR=0.517$, 95% CI: 0.399-0.670) ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p have certain value in the early diagnosis of cervical cancer, and their expression levels are closely related to the clinical prognosis of cervical cancer patients.

[**Key words**] myosin regulatory light chain interacting protein; micro RNA-542-3p; cervical cancer; early diagnosis; clinical prognosis

宫颈癌(cervical cancer, CC)是一种女性生殖系统恶性肿瘤,其发病原因主要与持续感染高危人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)有关^[1]。近年来,随着 HPV 疫苗接种及 CC 筛查相关技术的广泛应用,CC 的发病率有所下降,但早期 CC 患者通常没有明显的临床症状,故导致部分患者因漏诊、误诊而延误病情;同时 CC 具有高侵袭性,极易发生转移,许多 CC 转移患者因预后不良,生存率大大降低^[2]。因此,寻找有效预测 CC 的生物标志物,尽早诊断和干预是阻止 CC 发生发展的关键。研究表明,微小 RNA-542-3p(micro RNA-542-3p, miR-542-3p)在各种类型癌症中下调,其主要通过靶向相关基因并调节重要信号通路参与至癌症相关途径中,如糖酵解、上皮间质转化、肿瘤增殖和转移等^[3]。近期有研究发现,肌球蛋白调节轻链相互作用蛋白(myosin regulatory light chain interacting protein, MYLIP)是 miR-542-3p 的一个靶基因,且 MYLIP 已被证实与 CC 的发展有关,然而二者表达水平对 CC 早期诊断及对患者预后的影响鲜见报道^[4-5]。因此,本研究旨在探究血清 MYLIP 和 miR-542-3p 表达水平对 CC 的诊断价值及其与预后的关系,以期临床预防和治疗 CC 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 5 月至 2020 年 5 月期间住院的 128 例 CC 初诊患者作为 CC 组。纳入标准:①CC 患者经临床确诊,符合 CC 相关诊断标准^[6];②均为初次诊治,此前未接受过其他治疗;③临床及随访资料齐全。排除标准:①患乳腺癌等恶性肿瘤者;②脏器、自身免疫功能障碍者;③1 月内服用过抗肿瘤药物及妊娠期患者;④语言功能障碍者。另选取同期于本院就诊的 86 例宫颈上皮内瘤变(cervical intra-epithelial neoplasia, CIN)患者作为 CIN 组;选取同期在本院体检的 74 例健康体检者作为对照组。本研究已通过本院医学伦理委员会批准(批号:20200518),受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法

采集所有受试者晨起空腹静脉血 2mL,室温静置 4h,待析出血清后于 4℃,3 000r/min 离心 15min,收集上清液,转至-20℃保存待测。采用实时荧光定量 PCR(quantitative real-time fluorescence-polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测血清 miR-542-3p、MYLIP mRNA 表达水平。采用 Trizol

法提取血清总 RNA,使用 BTK ND5000 超微量核酸蛋白测定仪(北京,Bioteke 生物技术公司)测定其浓度,并逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板,行 RT-qPCR 扩增反应,其反应体系共 20 μ L:上、下游引物各 0.5 μ L,2.0 μ L cDNA,10 μ L SYBR Green Mix,加 ddH₂O 至 20 μ L。将上述体系置于 CFX Opus 96 荧光定量 PCR 仪(美国,Bio-Rad 公司)中,盖上反应

板,进行以下 40 个循环:预变性 94 $^{\circ}$ C、3min,变性 94 $^{\circ}$ C、4s,退火 56 $^{\circ}$ C、5s,延伸 72 $^{\circ}$ C、6s。以 GAPDH、U6 为内参,按 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-542-3p、MYLIP mRNA 的相对表达量。引物根据 NCBI 数据库中 miR-542-3p、MYLIP、U6、GADPH 基因序列设计,引物序列见表 1。

表 1 RT-qPCR 引物序列
Table 1 RT-qPCR primer sequences

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
miR-542-3p	GGCGGTGTGACAGATTGATAA	TCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACTTTCAG
MYLIP	CCGCTGCACATCGTC	CGTGGAAGGCGGTGATCAG
U6	CTCAGAGCGTGGTTCTCCGTCAC	TATAAATCTTTACCCTGTTGGAGT
GAPDH	ACAGTCAGCCGCATCTTCTT	GACAAGCTTCCCGTTCTCAG

1.3 随访

主要通过门诊复查及电子问卷调查的方式,对 CC 患者进行为期 3 年的随访,患者出现死亡时则随访结束。最终随访截止时间为 2023 年 5 月 31 日。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较行 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 法对 CC 患者血清 miR-542-3p 与 MYLIP mRNA 表达水平进行相关性分析;使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 miR-542-3p 与 MYLIP mRNA 表达水平对 CC 早期诊断价值;采用 Kaplan-Meier 法分析 miR-542-3p 与 MYLIP RNA 表达水平对 CC 患者预后生存率的影响,对数秩检验分析生存曲线差异;运用 Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较

CC 组、CIN 组和对照组三组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 三组血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平比较

CIN 组、CC 组血清 MYLIP mRNA 表达水平明

显高于对照组,miR-542-3p 表达水平明显低于对照组($P<0.05$);CC 组血清 MYLIP mRNA 表达水平明显高于 CIN 组($F=118.850, P<0.001$),miR-542-3p 表达水平明显低于 CIN 组($F=85.413, P<0.001$)。见表 3。

表 2 三组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of general data among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)
CC 组	128	54.63 $\pm$ 4.01	22.91 $\pm$ 2.30
CIN 组	86	55.09 $\pm$ 4.32	23.13 $\pm$ 2.38
对照组	74	54.72 $\pm$ 4.21	23.26 $\pm$ 2.43
<i>F</i> 值	—	0.329	0.562
<i>P</i> 值	—	0.720	0.571

表 3 三组血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

项目	例数	MYLIP mRNA	miR-542-3p
CC 组	128	1.56 $\pm$ 0.31 ^{ab}	0.78 $\pm$ 0.10 ^{ab}
CIN 组	86	1.27 $\pm$ 0.24 ^a	0.91 $\pm$ 0.13 ^a
对照组	74	1.00 $\pm$ 0.12	1.01 $\pm$ 0.15
<i>F</i> 值	—	118.850	85.413
<i>P</i> 值	—	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与 CIN 组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 CC 患者血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平与临床病理特征的关系

以 CC 组 MYLIP 和 miR-542-3p 表达水平的均值为界限, 将其分为 MYLIP mRNA 高表达组 (67 例)、低表达组 (61 例) 和 miR-542-3p 高表达组 (62 例)、低表达组 (66 例), 分析其表达水平与患者临床病理特征的关系。结果显示, CC 患者血清

MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平与是否绝经 ($\chi^2 = 5.026, 6.133$)、宫颈浸润深度 ($\chi^2 = 6.767, 7.957$)、FIGO 分期 ($\chi^2 = 7.788, 11.480$)、TNM 分期 ($\chi^2 = 12.426, 20.150$)、淋巴结是否转移 ($\chi^2 = 8.821, 12.687$) 有关 (P 均 < 0.05), 与年龄、肿瘤直径、肿瘤分化程度无关 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 CC 患者血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平与临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 4 Relationship between serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels and clinicopathological characteristics in CC patients [n(%)]

项目	例数	MYLIP mRNA		χ^2 值	P 值	miR-542-3p		χ^2 值	P 值
		高表达 (n=67)	低表达 (n=61)			高表达 (n=62)	低表达 (n=66)		
年龄(岁)				1.110	0.292			0.276	0.599
≥ 45	65	37(56.92)	28(43.08)			30(46.15)	35(53.85)		
< 45	63	30(47.62)	33(52.38)			32(50.79)	31(49.21)		
肿瘤直径(cm)				1.459	0.227			1.084	0.298
≥ 4	68	39(57.35)	29(45.65)			30(44.12)	38(55.88)		
< 4	60	28(46.67)	32(53.33)			32(53.33)	28(46.67)		
绝经				5.026	0.025			6.133	0.013
是	82	49(59.76)	33(40.24)			33(40.24)	49(59.76)		
否	46	18(39.13)	28(60.87)			29(63.04)	17(36.96)		
宫颈浸润深度				6.767	0.009			7.957	0.005
$< 2/3$	78	48(61.54)	30(38.46)			30(38.46)	48(61.54)		
$\geq 2/3$	50	19(38.00)	31(62.00)			32(64.00)	18(36.00)		
FIGO 分期				7.788	0.005			11.480	0.001
I a~I b 期	81	50(61.73)	31(38.27)			30(37.04)	51(62.96)		
II a 期	47	17(36.17)	30(63.83)			32(68.09)	15(31.91)		
TNM 分期				12.426	< 0.001			20.150	< 0.001
T1aN0M0~T1bN0M0 期	81	52(64.20)	29(35.80)			27(33.33)	54(66.67)		
T2aN0M0 期	47	15(31.91)	32(68.09)			35(74.47)	12(25.53)		
分化程度				3.005	0.083			2.462	0.117
低分化	69	41(59.42)	28(40.58)			29(42.03)	40(57.97)		
中高分化	59	26(44.07)	33(55.93)			33(55.93)	26(44.07)		
淋巴结转移				8.821	0.003			12.687	< 0.001
是	80	50(62.50)	30(37.50)			29(36.25)	51(63.75)		
否	48	17(35.42)	31(64.58)			33(68.75)	15(31.25)		

2.4 CC 患者血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达的相关性分析

ENCORI 网站预测结果显示, MYLIP 和 miR-542-3p 存在靶向结合位点, 且 Pearson 相关分析结

果显示, CC 患者血清中 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达呈负相关 ($r = -0.415, P < 0.001$), 见图 1 和图 2。

TargetRegion	Type	Alignment	TDMScore	AgoExpNum	CleaveExpNum	phyloP
chr6:16147983-16147989[4]	7mer-m8	Target: 5' AGCUAGAAACCUACACUGUCACU 3' miRNA : 3' AAAGUCAAUAG-UUAGACAGUGU 5'	0.6940	31	0	5.620

图 1 miR-542-3p 靶向 MYLIP 的生物信息学分析

Fig.1 Bioinformatics analysis of miR-542-3p targeting MYLIP

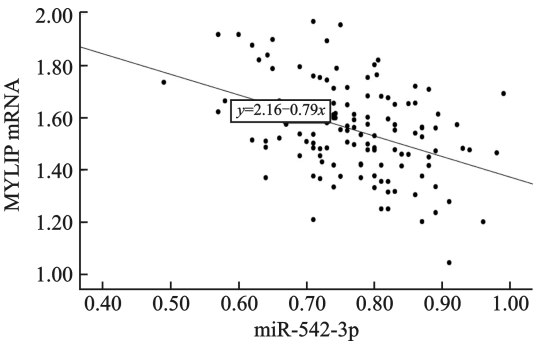


图 2 血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达的相关性分析

Fig.2 Correlation analysis of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression

2.5 血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平对 CC 诊断价值分析

以 CIN 组 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平作为对照,绘制 ROC 曲线评估血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平对 CC 的诊断价值。结果显示,血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 单独及联合诊断 CC 的曲线下面积 (area under the curve,AUC)分别为 0.807、0.815、0.894,联合诊断效果优于单独诊断($Z_{二者联合-MYLIP}=2.165$ 、 $P=0.030$; $Z_{二者联合-miR-542-3p}=2.360$ 、 $P=0.018$),见表 5 和图 3。

表 5 血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平对 CC 诊断价值

Table 5 Value of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels in the diagnosis of CC

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数
MYLIP mRNA	0.807	1.45	0.748~0.858	72.66	82.56	0.552
miR-542-3p	0.815	0.87	0.757~0.865	76.56	80.23	0.568
二者联合	0.894	—	0.845~0.932	90.62	77.91	0.685

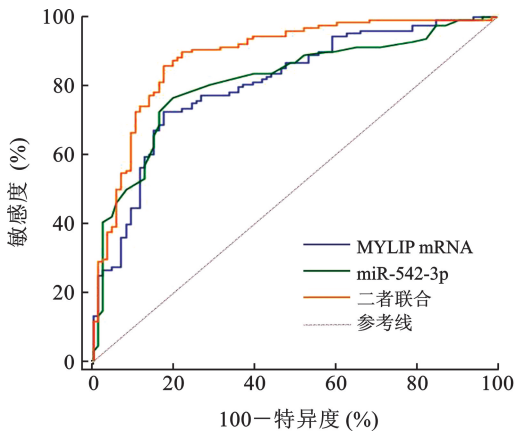


图 3 血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平诊断 CC 的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of serum MYLIP mRNA and miR-542-3p expression levels for the diagnosis of CC

2.6 血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达与 CC 患者预后的关系

采用 Kaplan-Meier 法分析血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达对 CC 患者生存率的影响。结果显示,血清 MYLIP mRNA 高表达患者 3 年生存

率为 52.24% (35/67),低表达患者 3 年生存率为 78.69% (48/61),差异显著($\chi^2=10.869$ 、 $P=0.001$);miR-542-3p 高表达患者 3 年生存率为 79.03% (49/62),低表达患者 3 年生存率为 51.52% (34/66),差异显著($\chi^2=11.771$ 、 $P=0.001$)。见图 4 和图 5。

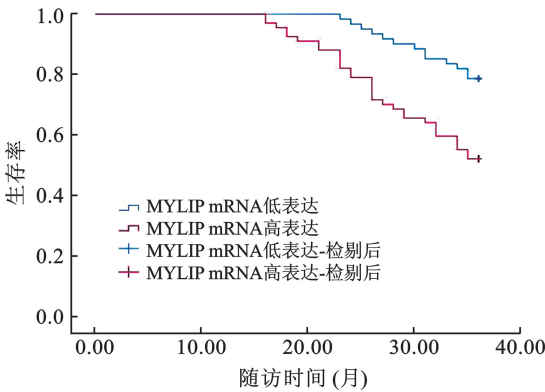


图 4 血清 MYLIP mRNA 表达与 CC 患者 3 年总生存率的关系

Fig.4 Relationship between serum MYLIP mRNA expression and 3-year overall survival in CC patients

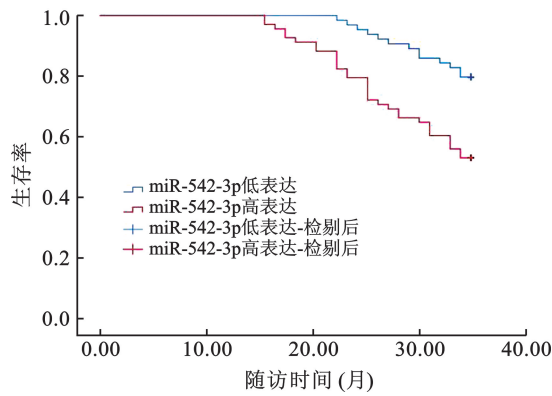


图5 血清 miR-542-3p 表达与 CC 患者 3 年总生存率的关系

Fig.5 Relationship between serum miR-542-3p expression and 3-year overall survival rate in CC patients

2.7 Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素

以 CC 患者 3 年内是否死亡为因变量(死亡=1,生存=0),以绝经、淋巴结转移、FIGO 分期、宫颈浸润深度、MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平为自变量进行 Cox 回归分析。结果显示,淋巴结转移($HR=2.114, 95\%CI:1.129\sim3.958$)、FIGO 分期为 II a 期($HR=2.224, 95\%CI:1.297\sim3.813$)、宫颈浸润深度 $\geq 2/3$ ($HR=3.297, 95\%CI:1.357\sim8.012$)、MYLIP 高表达($HR=1.972, 95\%CI:1.565\sim2.485$)是 CC 患者死亡的危险因素,miR-542-3p 高表达($HR=0.517, 95\%CI:0.399\sim0.670$)是 CC 患者死亡的保护因素($P<0.05$),见表 6。

表 6 影响 CC 患者预后的 Cox 回归分析

Table 6 Cox regression analysis affecting the prognosis of CC patients

影响因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
绝经	是=1,否=0	0.305	0.221	1.908	0.167	1.357	0.880~2.093
淋巴结转移	是=1,否=0	0.749	0.320	5.472	0.019	2.114	1.129~3.958
FIGO 分期	II a 期=1, I a~I b 期=0	0.799	0.275	8.448	0.004	2.224	1.297~3.813
TNM 分期	T2aNoM0 期=1, T1aNoM0~T1bNoM0 期=0	1.053	0.339	9.653	0.002	2.867	1.475~5.572
宫颈浸润深度	$\geq 2/3=1, <2/3=0$	1.193	0.453	6.936	0.008	3.297	1.357~8.012
MYLIP mRNA	高表达=1,低表达=0	0.679	0.118	33.116	<0.001	1.972	1.565~2.485
miR-542-3p	高表达=1,低表达=0	-0.660	0.132	24.978	<0.001	0.517	0.399~0.670

3 讨论

3.1 CC 研究现状及早期诊断

近期有研究报道,2020 年全球已有超过 56.7% 的 CC 患者死亡,且大多数发生在发展中国家,据统计,近年来 CC 在我国有年轻化发展的趋势,如何降低其发病率和死亡率成为当前临床亟待解决的问题^[7]。研究表明,早期 CC 患者肿瘤较小,通常未向远处转移,预后效果良好,且手术治愈率较高^[8]。然而大多数患者确诊时病情已进展至晚期,肿瘤已向远处转移,患者预后容易复发,导致生活质量和生存期明显下降^[9-10]。近年来有关治疗 CC 的研究已取得较大进展,但血清标志物在早期诊断及预后评估上仍有优势,如采样及检测简单便捷、平价、灵敏度高,因此筛选有效诊断 CC 及与预后有关的血清标志物仍是当前防治 CC 的关键^[11-12]。

3.2 MYLIP 和 miR-542-3p 在不同肿瘤中的表达及作用

MYLIP 是一种泛素连接酶,低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)是其主要靶向底物,研究表明,当机体胆固醇过量,MYLIP 在受到肝脏 X 受体的刺激下,会通过泛素/蛋白酶体通路特异性诱导 LDLR 蛋白降解来阻止细胞脂质摄取过程,进而维持正常的脂质代谢^[13]。近年来,随着临床研究的不断深入,MYLIP 在肿瘤发展中也发挥着重要作用。有研究表明,MYLIP 过表达能抑制肺癌细胞的增殖能力和迁移速率,且与 MYLIP 低表达患者相比,MYLIP 高表达肺癌患者预后较好^[14];Zhao 等^[15]研究表明,MYLIP 是乳腺癌细胞中微小 RNA-190b-5p (micro RNA-190b-5p, miR-190b-5p)的直接靶标,通过下调 miR-190b-5p 可促进 MYLIP 过表达,进而抑制乳腺癌的生长和转移。

然而有研究发现,在 CC 患者中,MYLIP mRNA 表达水平明显升高,且其是 CC 细胞中微小 RNA-802 的功能靶标,上调微小 RNA-802 表达能显著降低 MYLIP 表达,抑制 CC 肿瘤生长^[5]。miR-542-3p 是新发现的一种 microRNA 分子,研究发现,其在多种癌症中表达失调,并可作为肿瘤抑制因子调节多种细胞功能,如血管生成、细胞周期、细胞增殖等,故研究认为 miR-542-3p 可能是未来各种癌症诊断和预后的重要靶点^[16]。Zhang 等^[17] 研究发现,上调 miR-542-3p 表达能抑制原位异种移植卵巢癌模型中肿瘤细胞的生长,且进一步实验表明,miR-542-3p 可通过直接靶向卵巢癌细胞中细胞周期蛋白依赖性激酶 14,抑制其表达阻断肿瘤细胞周期,从而减弱肿瘤生长。还有研究表明,miR-542-3p 在膀胱癌、结直肠癌中表达明显下调,并能通过靶向调节下游整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)等多个基因促进肿瘤的发展^[18-19]。此外,miR-542-3p 对骨肉瘤、乳腺癌、脑胶质瘤等多种恶性肿瘤具有调节作用,但目前有关其在 CC 中的表达尚未可知。

3.3 本研究结果

在本研究中,CC 患者血清 MYLIP mRNA 表达水平明显高于 CIN 组和对照组,与 Ni 等^[5] 研究结果一致。有研究报道,CC 患者体内脂质水平的改变与 CC 进展关系密切,代谢组学分析发现,CC 患者血浆二酰甘油水平升高,磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)等脂质分子水平降低,其中 PC 水平降低可能是由于 CC 导致雌激素紊乱,进而导致磷脂酰乙醇胺-N-甲基转移酶表达下调,而 PC 是低密度脂蛋白不可替代的组分之一,因此推测 MYLIP 高表达并通过低密度脂蛋白/低密度脂蛋白受体途径影响 CC 患者机体胆固醇代谢,而胆固醇代谢失调会影响机体糖脂代谢及其他代谢途径,进而导致 CC 的进一步发展^[20]。此外,CC 患者血清 miR-542-3p 表达明显下调,提示 miR-542-3p 可能在 CC 中发挥着重要作用。MYLIP 是 miR-542-3p 的一个靶基因,而 MYLIP 已被证实其过表达与 CC 的发展密切相关^[5]。本研究结果也显示,MYLIP 与 miR-542-3p 之间存在靶向结合位点,且在 CC 患者血清中,MYLIP mRNA 与 miR-542-3p 表达水平存在明显

的负相关关系,说明 miR-542-3p 可能通过靶向 MYLIP 促进 CC 发生发展。本研究还发现,MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达与 CC 淋巴结转移、宫颈浸润深度等病理特征明显有关,MYLIP mRNA 高表达与 miR-542-3p 低表达是 CC 患者预后死亡的危险因素,且患者生存率明显降低,这也进一步说明了二者表达水平与 CC 病情进展密切相关。此外,二者联合诊断 CC 的 AUC 为 0.894,敏感度为 90.62%,说明 MYLIP 和 miR-542-3p 作为早期预测 CC 的生物标志物具有一定价值。

3.4 展望与局限性

综上,本研究表明,联合检测血清 MYLIP mRNA 和 miR-542-3p 表达水平对宫颈癌早期诊断价值较高,且和患者临床预后有关。但研究纳入的样本量较少,且为单中心研究,部分结果可能产生偏倚,因此后续还需加大样本量继续进行研究。此外,miR-542-3p 可能会靶向 MYLIP 参与宫颈癌进展,其具体机制后续将结合基础动物实验进行研究并验证。

[参考文献]

- [1] Qi X, Fu Y, Sheng J, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for predicting outcomes in cervical cancer [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1813-1825.
- [2] Riepler L, Frommelt L S, Wilmschen-Tober S, et al. The therapeutic efficacy of a VSV-GP-based human Papilloma virus vaccine in a murine cancer model [J]. *J Mol Biol*, 2023, 435(13): 168096.
- [3] Jiang Y, Zhang M, Yu D, et al. CircRBM33 downregulation inhibits hypoxia-induced glycolysis and promotes apoptosis of breast cancer cells via a microRNA-542-3p/HIF-1 α axis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 126.
- [4] 凌旭坤, 谢文鸿, 张喆, 等. miR-17-5p 通过下调肌球蛋白调节轻链相互作用蛋白促进结直肠癌细胞增殖和转移的机制研究 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(24): 3338-3343.
- [5] Ni M, Yan Q, Xue H, et al. Identification of MYLIP gene and miRNA-802 involved in the growth and metastasis of cervical cancer cells [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(3): 287-298.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行) [J]. *中国医学前沿杂志(电*

- 子版),2013,5(8):40-49.
- [7]乔娟,杨昊,牛丽红,等.干扰 SATB1 抑制宫颈癌增殖和转移能力及增强宫颈癌放射敏感性的作用研究[J].国际检验医学杂志,2023,44(21):2581-2586.
- [8]万晶晶,姚莉,李梦琳,等.TOP2A 联合 miR-21 检测在宫颈癌病情及预后评估中的价值[J].疑难病杂志,2023,22(10):1045-1050.
- [9]陈秀敏,吴熊军,许文彬,等.T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 对宫颈癌细胞生物学行为及肿瘤免疫微环境的影响[J].中国免疫学杂志,2023,39(11):2282-2287,2293.
- [10]荆茹,贺媛媛,吕艳红,等.基于倾向性评分匹配探讨宫颈癌淋巴管浸润对预后的影响[J].中国妇幼健康研究,2023,34(1):68-74.
- [11]钟学进,曾涛.宫颈癌血清肿瘤标志物的研究进展[J].检验医学与临床,2023,20(20):3072-3075.
- [12]刘毅,倪荣.circRNA-ATAD1 在宫颈癌患者组织中的表达及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2023,34(9):52-56.
- [13]Lee S D, Priest C, Bjursell M, et al. IDOL regulates systemic energy balance through control of neuronal VLDLR expression[J]. Nat Metab, 2019, 1(11): 1089-1100.
- [14]Wang W, Li F, Gan P, et al. The expression of myosin-regulated light chain interacting protein (MYLIP) in lung cancer and its inhibitory effects on lung carcinomas[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(5): 2389-2398.
- [15]Zhao L, Zhou Y, Zhao Y, et al. Long non-coding RNA TUSC8 inhibits breast cancer growth and metastasis via miR-190b-5p/MYLIP axis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(3): 2974-2991.
- [16]顾永耀,王颖伦,罗洁,等.miR-542-3p 在恶性肿瘤中的表达及其作用的研究进展[J].微创医学,2020,15(3):344-347.
- [17]Zhang C, Li Y, Zhao W, et al. Circ-PGAM1 promotes malignant progression of epithelial ovarian cancer through regulation of the miR-542-3p/CDC5L/PEAK1 pathway[J]. Cancer Med, 2020, 9(10): 3500-3521.
- [18]Peng G, Guan J, Leng P, et al. Circular RNA circ_0000515 adsorbs miR-542-3p to accelerate bladder cancer progression via up-regulating ILK expression[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(1): 430-442.
- [19]Zhang H, Wang J, Yu T, et al. Silencing LncRNA CASC9 inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer cells by MiR-542-3p/ILK[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0265901.
- [20]葛彦君,张雨晨,王新焘,等.代谢组学在宫颈癌筛查和早期诊断中的应用[J].国际妇产科学杂志,2022,49(3):302-306.

[专业责任编辑:李 力]

[中文编辑:牛 惠;英文编辑:李晓雪]