

• 论 著 •

## 晚期宫颈癌患者替雷利珠单抗治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达及临床意义\*

高 娜, 王晓静, 刘汉举, 贾萌萌, 王景春, 高月明, 李少武<sup>△</sup>

河北以岭医院肿瘤科, 河北石家庄 050011

**摘要:**目的 探讨晚期宫颈癌患者替雷利珠单抗治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达及临床意义。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治的 120 例晚期(Ⅲ~Ⅳ期)宫颈癌患者为Ⅲ~Ⅳ期组(Ⅲ期 73 例, Ⅳ期组 47 例), 另选取同期 60 例非晚期(Ⅰ~Ⅱ期)宫颈癌患者为Ⅰ~Ⅱ期组, 晚期宫颈癌患者均给予替雷利珠单抗治疗、同步放化疗, 评估临床疗效。比较不同分期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达, 分析外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达与宫颈癌分期的关系, 比较治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达及免疫功能指标, 比较不同疗效晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达。采用 Logistic 回归分析三项指标对疗效的影响, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 对替雷利珠单抗治疗晚期宫颈癌临床疗效的预测价值。结果 Ⅳ期组外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达均明显高于Ⅰ~Ⅱ期组、Ⅲ期组( $P < 0.05$ ); 外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达与宫颈癌分期均呈正相关( $r = 0.639, 0.622, 0.731$ , 均 $P < 0.001$ ); 治疗后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞均低于治疗前, CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于治疗前, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 120 例晚期宫颈癌患者经 4 个疗程治疗后, 有效组、无效组治疗后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达均低于治疗前, 且有效组低于无效组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); Logistic 回归分析结果显示, 外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 均为晚期宫颈癌临床疗效的独立影响因素( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析结果显示, 治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 联合预测晚期宫颈癌替雷利珠单抗治疗无效的曲线下面积及 95% CI 为 0.888 (0.817~0.938), 高于各指标单独检测( $P < 0.05$ )。结论 晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达水平升高, 与患者免疫功能有关, 联合检测有利于评估替雷利珠单抗临床治疗效果。

**关键词:** 宫颈癌; 替雷利珠单抗; miR-155-5P; miR-515-3p; miR-27b

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.013

**中图法分类号:** R446.1; R737.33

**文章编号:** 1673-4130(2026)05-0598-06

**文献标志码:** A

### Expression and clinical significance of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in peripheral blood of patients with advanced cervical cancer before and after treatment with tislelizumab\*

GAO Na, WANG Xiaojing, LIU Hanju, JIA Mengmeng, WANG Jingchun,

GAO Yueming, LI Shaowu<sup>△</sup>

Department of Oncology, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression and clinical significance of microRNA (miR)-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in peripheral blood of patients with advanced cervical cancer before and after treatment with tislelizumab. **Methods** A total of 120 patients with advanced (stage III–IV) cervical cancer admitted from May 2021 to May 2023 in the hospital were selected as stage III–IV group, with 73 cases in stage III and 47 cases in stage IV. In addition, 60 patients with non-advanced (stage I–II) cervical cancer were selected as the stage I–II group. Patients with advanced cervical cancer were treated with tislelizumab and concurrent chemoradiotherapy, and the clinical efficacy was evaluated. The expression of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b was compared in peripheral blood of patients with cervical cancer at different stages. The relationship between the expression of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in peripheral blood and the stage of cervical cancer was analyzed. The expression of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in peripheral blood and immune function indicators were compared before and after treatment. The expression of miR-155-5P,

\* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目(2023182)。

作者简介: 高娜, 女, 主治医师, 主要从事肿瘤中西医结合治疗及研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: lishaowu4685@126.com。

miR-515-3p, and miR-27b was compared in peripheral blood of patients with advanced cervical cancer with different therapeutic effects. Logistic regression analysis was used to examine the impact of the three indicators on the therapeutic effect. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to analyze the predictive value of peripheral blood miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b before treatment for the clinical therapeutic effect of tislelizumab in the treatment of advanced cervical cancer. **Results** The expressions of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in the peripheral blood of stage IV group were significantly higher than those in patients with stage I – II group and stage III group ( $P < 0.05$ ). The expressions of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in the peripheral blood were positively correlated with the stage of cervical cancer ( $r = 0.639, 0.622, 0.731$ , all  $P < 0.001$ ). After treatment, the expressions of miR-155-5P, miR-515-3p, miR-27b in the peripheral blood and  $CD8^+$  T lymphocytes were lower than those before treatment, while  $CD4^+$  T lymphocytes and  $CD4^+/CD8^+$  were higher than before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 4 courses of treatment for 120 patients with advanced cervical cancer, the expressions of miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in the peripheral blood of the effective group and the ineffective group after treatment were lower than those before treatment, and the effective group was lower than the ineffective group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b in peripheral blood were all independent factors affecting the clinical efficacy of advanced cervical cancer ( $P < 0.05$ ). The results of the ROC curve analysis showed that before treatment, the combined prediction of peripheral blood miR-155-5P, miR-515-3p, and miR-27b for the ineffectiveness of tislelizumab treatment in advanced cervical cancer had an area under the curve and 95%CI of 0.888 (0.817–0.938), which was higher than that of each individual test ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of miR-155-5P, miR-515-3p and miR-27b in the peripheral blood of patients with advanced cervical cancer are elevated, which is related to the patient's immune function. The combined detection is beneficial for evaluating the clinical therapeutic effect of tislelizumab.

**Key words:** cervical cancer; tislelizumab; miR-155-5P; miR-515-3p; miR-27b

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤,对于已进入晚期阶段的宫颈癌患者,临床多采取同步放化疗方案延长患者生存期<sup>[1-2]</sup>。近年研究发现,免疫维持治疗在多种癌症治疗中有良好疗效,通过维持或延长机体免疫系统对癌细胞的攻击,从而延长患者生存期,改善预后;替雷利珠单抗属免疫检查点抑制剂,可阻断肿瘤对 T 细胞的免疫逃逸,已在多种肿瘤治疗中显示出良好疗效<sup>[3-4]</sup>。微小 RNA(miR)在生物调节过程中通过负向介导靶基因调控细胞的增殖、代谢、凋亡<sup>[5]</sup>。miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 均是癌症相关基因,三者分别在免疫激活、肿瘤抑制及免疫微环境调节中具有重要作用。有研究表明,在中晚期宫颈癌经有效治疗后血清 miR-155-5P 水平明显降低<sup>[6-8]</sup>,miR-515-3p 在肝细胞癌、胃癌中具有抑癌作用,胃癌患者在接受贝伐珠单抗辅助程序性死亡蛋白 1(PD-1)抑制剂治疗后血清 miR-515-3p 表达降低<sup>[9-10]</sup>。相关机制分析显示,miR-27b 参与宫颈癌细胞侵袭、迁移的病理过程<sup>[11]</sup>。鉴于此,推测 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 可能在晚期宫颈癌患者替雷利珠单抗治疗中具有潜在作用,故本研究尝试探讨晚期宫颈癌患者替雷利珠单抗治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 的表达,旨在为临床治疗决策提供有利参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月本院收治的 120 例晚期(III~IV 期)宫颈癌患者为 III~IV 期组,其中 III 期 73 例,IV 期组 47 例。纳入标准:(1)符合宫颈癌诊断<sup>[12]</sup>;(2)首次确诊,临床分期 III~IV 期;(3)接受替雷利珠单抗治疗、同步放化疗;(4)Karnofsky 评分  $\geq 70$  分;(5)无自身免疫系统疾病。排除标准:(1)伴有其他恶性肿瘤;(2)存在肝、肾等重要脏器病变;(3)预计生存期  $< 3$  个月;(4)不能耐受或未完成整个治疗方案;(5)处于哺乳期或妊娠期;(6)对本研究化疗药物过敏;(7)精神异常。另选取同期 60 例非晚期(I~II 期)宫颈癌患者作为 I~II 期组。III~IV 期组年龄 41~66 岁,平均(53.97 $\pm$ 5.61)岁;体重指数 21~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.91 $\pm$ 1.06)kg/m<sup>2</sup>;类型:鳞癌 95 例(79.17%)、腺癌 21 例(17.50%)、腺鳞癌 4 例(3.33%);肿瘤最大径 3~9 cm,平均(6.13 $\pm$ 1.35)cm,家族史 7 例;I~II 期组年龄 42~66 岁,平均(54.18 $\pm$ 5.47)岁;体重指数 22~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.10 $\pm$ 0.93)kg/m<sup>2</sup>;类型:鳞癌 51 例(85.00%)、腺癌 8 例(13.33%)、腺鳞癌 1 例(1.67%);肿瘤最大径 2~9 cm,平均(5.98 $\pm$ 1.38)cm;家族史 2 例。两组基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),均衡可比。本研究经本院医学伦理委员

会审批通过(伦理批号:2022LCKY-021-01),所有参与及家属签字同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 检测** 于治疗前、治疗后 72 h 采集受试者 4 mL 肘静脉血,以 3 000 r/min 离心 12 min(离心半径 13.5 cm),取上清液,提取总 RNA,以紫外分光光度法定量。按 ABI 公司的 TaqMan<sup>®</sup> MicroRNA Reverse Transcription kit 试剂盒操作说明书进行逆转录,而后行 PCR 扩增,采用荧光定量 PCR 扩增仪(寰熙医疗器械有限公司, ViiA 7 Dx),反应条件为:95 °C,预变性 10 min;95 °C 15 s,60 °C 30 s,70 °C 30 s,共 40 个循环。引物序列:miR-155-5P 正向引物为 5'-GACTGTTAATGCTA-ATCGTGATAG-3',反向引物为 5'-GTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3';miR-515-3p 正向引物为 5'-TTACGGATCGAGCGTAGA-3',反向引物为 5'-GGATCGACAGTTAGACGAT-3';miR-27b 正向引物为 5'-TGCATCGATTCCGATGATGCCAG-3',反向引物为 5'-GTCACTTACTGATGCTATCCGTA-3';以 U6 为内参,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达水平。

**1.2.2 免疫功能指标检测** 于治疗前后采集受试者 4 mL 肘静脉血,离心取上清液,通过流式细胞术检测两组血清 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞,并计算 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞比值 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。

**1.2.3 治疗方法** 受试者均接受替雷利珠单抗(广州百济神州制药有限公司,批准文号:S20190045)治疗与同步放化疗。同步放化疗:(1)强调放疗:取仰卧位,确定肿瘤靶区、临床治疗靶区、计划靶区与危及器官。应用分割照射技术进行照射,单次剂量 1.8~2.0 Gy,5 次/周,确保至少 95% 计划靶区照射 >100% 处方剂量。(2)化疗:第 1 天静脉滴注 135 mg/m<sup>2</sup> 紫杉醇(海南新世通制药有限公司,批准文号:H20066089),第 1~3 天静脉滴注 75 mg/m<sup>2</sup> 顺铂(南京制药有限公司,批准文号:H20030675)。在化疗第 1 天静脉注射 200 mg 替雷利珠单抗,每周进行 1 次替雷利珠单抗治疗,4 周为 1 个疗程,持续治疗 4 个疗程。

**1.2.4 疗效评估** 采用实体瘤疗效评价标准评价<sup>[13]</sup>。完全缓解、部分缓解计为有效:(1)完全缓解:肿瘤病灶完全消失,持续时间 ≥4 周;(2)部分缓解:肿瘤病灶长径总和减少 ≥30%,持续时间 ≥4 周。疾病稳定、疾病进展计为无效:(1)疾病稳定:肿瘤病灶长径总和减少 <30% 或增加 <20%;(2)疾病进展:肿瘤病灶长径总和增加 ≥20% 或出现新病灶。

**1.3 观察指标** (1)比较不同分期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达。(2)分析

外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达与宫颈癌分期的关系。(3)比较治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达。(4)比较治疗前后免疫功能指标。(5)比较不同疗效晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达;(6)分析外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 对替雷利珠单抗治疗晚期宫颈癌临床疗效的影响;(7)分析治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 对替雷利珠单抗治疗晚期宫颈癌临床疗效的预测价值。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS27.0 对数据进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间和组内比较分别行独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较行  $\chi^2$  检验,以 Spearman 相关系数法进行相关性分析,采用 Logistic 回归分析影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析晚期宫颈癌治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 预测替雷利珠单抗治疗临床疗效的价值,三项指标的联合预测通过 Logistic 回归模型整合,生成联合预测概率。基于训练数据 ROC 曲线,采用 Youden 指数确定联合模型的 cut-off 值。采用双侧检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同分期宫颈癌患者 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较** IV 期组外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达水平均明显高于 I~II 期组、III 期组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 不同分期宫颈癌患者 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	miR-155-5P	miR-515-3p	miR-27b
I~II 期组	60	2.66 ± 0.59	1.59 ± 0.25	3.07 ± 0.40
III 期组	73	4.05 ± 0.63 <sup>a</sup>	2.25 ± 0.27 <sup>a</sup>	5.09 ± 0.52 <sup>a</sup>
IV 期组	47	4.46 ± 0.60 <sup>ab</sup>	2.73 ± 0.31 <sup>ab</sup>	5.62 ± 0.55 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		136.074	234.233	426.789
<i>P</i>		0.001	<0.001	<0.001

注:与 I~II 期组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与 III 期组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达与宫颈癌分期的关系** 经 Spearman 相关系数法分析,外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达与宫颈癌分期(赋值方式:I~II 期 = 1,III 期 = 2,IV 期 = 3)均呈正相关( $r = 0.639, 0.622, 0.731$ ,均  $P < 0.001$ )。

**2.3 治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较** 外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 治疗后水平均低于治疗前( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.4 晚期宫颈癌患者治疗前后免疫功能比较** 晚期

宫颈癌患者治疗后 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均高于治疗前, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞低于治疗前, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 治疗前后外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	miR-155-5P	miR-515-3p	miR-27b
治疗前	120	4.21 ± 0.74	2.44 ± 0.35	5.30 ± 0.61
治疗后	120	3.97 ± 0.66	2.22 ± 0.34	5.10 ± 0.67
t		2.651	4.939	2.418
P		0.009	<0.001	0.016

表 4 晚期宫颈癌患者治疗前后免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	n	CD4 <sup>+</sup> T (%)	CD8 <sup>+</sup> T (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	120	29.62 ± 3.43	37.84 ± 3.02	0.78 ± 0.15
治疗后	120	40.54 ± 5.82	30.40 ± 3.16	1.34 ± 0.43
t		17.707	18.646	13.470
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 不同疗效晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较 120 例晚期宫颈癌患者经 4 个疗程治疗后, 3 例完全缓解, 78 例部分缓解, 29 例疾病稳定, 10 例疾病进展, 据此分为有效组 (81 例)、无效组 (39 例)。有效组、无效组外周血

miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 治疗后均低于治疗前, 且有效组低于无效组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.6 影响晚期宫颈癌临床疗效的 Logistic 回归分析 以晚期宫颈癌临床疗效作为因变量 (有效 = 0, 无效 = 1), 外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 作为自变量 (赋值: 连续变量, 均原值带入) 进行 Logistic 回归分析, 结果显示外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 均为晚期宫颈癌临床疗效的独立影响因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 6。

2.7 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 对晚期宫颈癌临床疗效的预测价值 以晚期宫颈癌患者替雷利珠单抗疗效情况为状态变量, 无效组患者为阳性样本, 有效组患者为阴性样本, 以治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 为检验变量, 采用 Logistic 回归模型方程得到预测概率  $P$ ,  $\text{Log}(P) = -0.113 + 0.098 \times \text{miR-155-5P} + 0.098 \times \text{miR-515-3p} + 0.088 \times \text{miR-27b}$ , 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 治疗前外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 联合预测晚期宫颈癌替雷利珠单抗治疗无效的 AUC 为 0.888 (95% CI: 0.817 ~ 0.938), 灵敏度为 79.49%、特异度为 87.65% ( $P < 0.05$ )。见表 7、图 1。

表 5 不同疗效晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-155-5P		miR-515-3p		miR-27b	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
有效组	81	4.08 ± 0.63	3.84 ± 0.59 <sup>ab</sup>	2.37 ± 0.31	2.13 ± 0.28 <sup>ab</sup>	5.17 ± 0.45	5.02 ± 0.42 <sup>ab</sup>
无效组	39	4.48 ± 0.50	4.23 ± 0.43 <sup>a</sup>	2.59 ± 0.29 <sup>a</sup>	2.41 ± 0.29 <sup>a</sup>	5.59 ± 0.52 <sup>a</sup>	5.27 ± 0.53 <sup>a</sup>

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与无效组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 影响晚期宫颈癌临床疗效的 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI		P
					下限	上限	
miR-155-5P	0.098	0.024	16.696	1.103	1.019	1.194	<0.05
miR-515-3p	0.098	0.022	20.011	1.103	1.024	1.189	<0.05
miR-27b	0.088	0.019	21.262	1.092	1.021	1.167	<0.05
常数项	-0.113	0.051	11.037	—	—	—	<0.05

注: —表示无数据。

表 7 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 对晚期宫颈癌临床疗效的预测价值

项目	AUC	95%CI	Z	cut-off 值	Youden 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P
miR-155-5P	0.746	0.659 ~ 0.821	5.270	4.34	0.444	64.10	80.25	<0.001
miR-515-3p	0.729	0.640 ~ 0.806	5.013	2.45	0.475	82.05	65.43	<0.001
miR-27b	0.777	0.691 ~ 0.847	6.208	5.27	0.474	79.49	67.90	<0.001
三项联合	0.888	0.817 ~ 0.938	12.920	—	0.671	79.49	87.65	<0.001

注: —表示无数据。

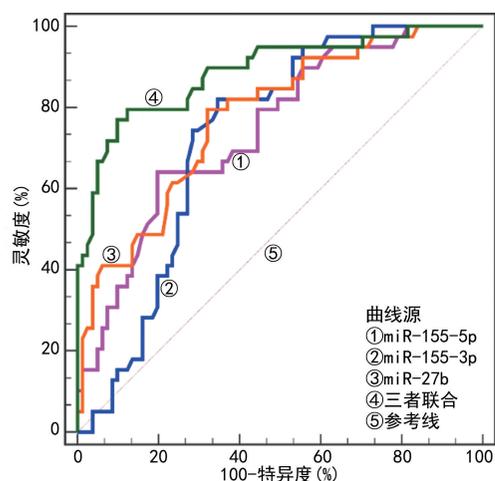


图 1 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 预测晚期宫颈癌临床疗效的 ROC 曲线

### 3 讨 论

宫颈癌主要是由高危型 HPV 病毒持续感染所致的恶性肿瘤,同时在宫颈癌发展中病毒基因组所编码的 E6、E7 癌基因表达过度造成的表观遗传不稳定性发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。现阶段,早期筛查、诊治已能大幅提升早期患者生存率,但晚期宫颈癌患者死亡率仍较高,有效提升晚期宫颈癌患者的生存率、生存质量是临床主要目标。同步放化疗、免疫治疗是目前晚期宫颈癌常用治疗方案,评估、预测其临床疗效对后续治疗具有积极意义。

有研究表明,表观遗传不稳定性受 miR 的影响,miR 在各类生物中的非编码调控基因中广泛存在,可结合对应靶细胞的 mRNA,阻断蛋白编码基因合成;miR 可靶向结合靶基因进而发挥调节表观遗传的作用<sup>[16-17]</sup>。miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 作为促癌基因,通过调节核糖核酸酶的降解维持稳定表达,参与多种恶性肿瘤细胞分化、炎症反应等病理过程,当其呈高表达状态时提示癌症进展<sup>[9,18-19]</sup>。本研究结果显示,Ⅲ~Ⅳ期组外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达水平明显高于 I~II 期组,可见 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 可能参与宫颈癌病程进展。宫颈癌进展过程中癌基因 E6、E7 可能通过调控 DGCR8 促进微小 RNAs 成熟,上调 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b。miR-155-5P 可促进宫颈癌 SiHa 细胞进入 S 期,并抑制 SiHa 细胞凋亡,参与宫颈癌发展。王艳艳等<sup>[20]</sup>研究显示,miR-155-5P 对早期宫颈癌有一定诊断价值,miR-155-5P $\geq$ 2.335 是宫颈癌发生的危险因素。汪斐等<sup>[10]</sup>研究表明,胃癌患者经 PD-1 抑制剂治疗后血清 miR-515-3p 水平明显降低。考虑在晚期宫颈癌中替雷利珠单抗可能通过下调 miR-515-3p 表达发挥抗肿瘤作用,但具体作用机制尚未清晰。miR-27b 在宫颈癌细胞中表达上调,可

能通过靶向结合 p53,负向调控 p53 表达,促进宫颈癌细胞增殖、侵袭并抑制其凋亡。此外,有研究表明,miR-27b 在宫颈癌 Hela 细胞中表达水平明显升高;miR-27b 表达水平可反映肾透明细胞癌患者的病情进展及预后生存情况<sup>[11,21]</sup>,可佐证本研究。

肿瘤组织内的 T 淋巴细胞具有免疫监视功能,在肿瘤免疫应答过程中发挥关键作用,参与清除肿瘤细胞、调控肿瘤微环境,延缓肿瘤进程<sup>[22-23]</sup>。临床研究表明,替雷利珠单抗应用于宫颈癌有利于增强临床疗效,提高免疫系统功能<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,有效组、无效组外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 治疗后均低于治疗前,且有效组低于无效组,Logistic 回归分析结果显示外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 均为晚期宫颈癌临床疗效的独立影响因素。分析晚期宫颈癌患者 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 的变化机制可能在于:替雷利珠单抗作为 PD-1 抑制剂对处于抑制状态的抗肿瘤免疫细胞具有活化作用,可抑制 T 淋巴细胞上 PD-1 与 PD-L1 的相互作用,促进 T 淋巴细胞免疫功能恢复,下调 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达,进而提高机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫杀伤效果<sup>[25]</sup>。本研究 ROC 曲线分析发现,治疗前检测外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 有利于预测晚期宫颈癌替雷利珠单抗治疗效果,并且联合预测的灵敏度(79.49%)高于单项 miR-155-5P(64.10%),这可能由于 Logistic 回归模型对三项指标进行加权整合,减少了单项指标的假阴性。miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 三项联合预测替雷利珠单抗治疗无效的 AUC 为 0.888,表现出较高预测效能,在接受替雷利珠单抗治疗的晚期宫颈癌患者中,miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 有作为评估、预测近期疗效检测指标的潜能。

综上所述,替雷利珠单抗治疗后晚期宫颈癌患者外周血 miR-155-5P、miR-515-3p、miR-27b 表达明显降低,三者表达情况与患者免疫功能相关,联合检测对晚期宫颈癌临床疗效评估、预后监测具有参考意义。

### 参考文献

[1] SAGAE S, TOITA T, MATSUURA M, et al. Improvement in radiation techniques for locally advanced cervical cancer during the last two decades[J]. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(8): 1295-1303.  
 [2] ZHANG G Y, ZHANG R, BAI P, et al. Concurrent definitive chemoradiation incorporating intensity-modulated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in high risk locally advanced cervical squamous cancer: a phase II

- study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):1331.
- [3] LEE A, KEAM S J. Tislelizumab: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(6):617-624.
- [4] 李森林, 李心远, 陈勇, 等. 维迪西妥单抗联合替雷利珠单抗在膀胱癌新辅助治疗中的疗效和安全性分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2023, 44(11):812-817.
- [5] SRIHARIKRISHNAA S, JOHN F E, BAIRY M, et al. A comprehensive review on the functional role of miRNA clusters in cervical cancer[J]. *Epigenomics*, 2024, 16(7):493-511.
- [6] XU J, XUE B, GONG M, et al. circ\_0000337 promotes the progression of cervical cancer by miR-155-5p/RAB3B axis[J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(3):2195-2209.
- [7] 刘猛, 张德志, 朱少功, 等. LncRNA CASC2 靶向调控 miR-155-5p 及其对 HCC 细胞恶性表型的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2024, 44(5):656-665.
- [8] 李晶晶, 贾海生, 董君伟. 调强放射联合高强度聚焦超声治疗中晚期宫颈癌对患者血清 miR-155-5p、miR-21 表达的影响研究[J]. *中国性科学*, 2024, 33(6):74-77.
- [9] ASEFY Z, HOSEINNEJHAD S, EFTEKHARI A, et al. miR-515-3p, miR-623, miR-1272 and Notch3 protein as new biomarkers of Hepatocellular carcinoma[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2021, 43(2):193-198.
- [10] 汪斐, 刘佩, 胡楠. 贝伐珠单抗辅助 PD-1 抑制剂治疗胃癌对血清 miR-20a-5p 和 miR-515-3p 的影响研究[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(5):493-500.
- [11] 宋殿芳, 贾素敏, 徐冲. LncRNA LINC00277 通过与 miR-27b 结合调控 p53 表达抑制宫颈癌细胞的侵袭和迁移[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18):4079-4083.
- [12] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):474-489.
- [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.
- [14] HU C, LIU T, HAN C, et al. HPV E6/E7 promotes aerobic glycolysis in cervical cancer by regulating IGF2BP2 to stabilize m(6)A-MYC expression[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):507-521.
- [15] HUANG X, HUO L, XIAO B, et al. Activating STING/TBK1 suppresses tumor growth via degrading HPV16/18 E7 oncoproteins in cervical cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1):78-89.
- [16] PATTERSON M R, MEIJERS A S, RYDER E L, et al. E7-mediated repression of miR-203 promotes LASP1-dependent proliferation in HPV-positive cervical cancer[J]. *Oncogene*, 2024, 43(28):2184-2198.
- [17] CHOI P W, LIU T L, WONG C W, et al. The dysregulation of microRNAs in the development of cervical pre-cancer-an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7126.
- [18] AZIMI T, PARYAN M, MONDANIZADEH M, et al. Pap Smear miR-92a-5p and miR-155-5p as potential diagnostic biomarkers of squamous intraepithelial cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(4):1271-1277.
- [19] MARTINO E, BALESTRIERI A, MELE L, et al. Milk exosomal miR-27b worsen endoplasmic reticulum stress mediated colorectal cancer cell death[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23):5081.
- [20] 王艳艳, 钟荣. 血清 miR21、miR155-5P 及 miR20a 联合检测在宫颈癌早期诊断中的应用价值[J]. *医学临床研究*, 2023, 40(8):1164-1167.
- [21] XIA M, DUAN L J, LU B N, et al. LncRNA AFAP1-AS1/miR-27b-3p/VEGF-C axis modulates stemness characteristics in cervical cancer cells[J]. *Chin Med J*, 2021, 134(17):2091-2101.
- [22] QU X, WANG Y, JIANG Q, et al. Interactions of Indoleamine 2, 3-dioxygenase-expressing LAMP3(+) dendritic cells with CD4<sup>+</sup> regulatory T cells and CD8<sup>+</sup> exhausted T cells: synergistically remodeling of the immunosuppressive microenvironment in cervical cancer and therapeutic implications[J]. *Cancer Commun*, 2023, 43(11):1207-1228.
- [23] OH D Y, FONG L. Cytotoxic CD4<sup>+</sup> T cells in cancer: expanding the immune effector toolbox [J]. *Immunity*, 2021, 54(12):2701-2711.
- [24] CHAO W R, LEE M Y, SHEU G T, et al. HER2 mutations in advanced cervical neuroendocrine carcinoma: implications for trastuzumab deruxtecan therapy[J]. *Nannyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(10):7615-7622.
- [25] YANG R, SUN L, LI C F, et al. Galectin-9 interacts with PD-1 and TIM-3 to regulate T cell death and is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):832.