

[11] GARIN-SHKOLNIK T, RUDICH A, HOTAMISLIGIL G S, et al. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues [J]. Diabetes, 2014, 63(3): 900-911.

[12] 毛英, 黄湖南, 王建荣, 等. 脂肪酸转运蛋白-4 在乳腺癌细胞转移中的作用及机制 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1816-1820.

[13] 田佳勋, 高岩, 崔晓丽, 等. 初始治疗结束后血清视黄醇结合蛋白水平与卵巢癌预后关系研究 [J]. 中国实用妇科与•短篇论著•

产科杂志, 2020, 36(3): 280-282.

[14] 韩婷, 阿斯楞, 刘中华, 等. IL-22 表达在胰腺癌中的临床意义和预后影响 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(5): 453-456.

[15] 周兴珍, 王秦, 王春远. IL-22 诱导卵巢癌细胞系 SKOV3 分泌 CXCL13 的机制研究 [J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(7): 518-522.

(收稿日期: 2021-10-22 修回日期: 2022-01-28)

miR-590-3p、miR-126、miR-147a 在宫颈癌演进过程中的表达变化分析^{*}

王许平¹, 石换丽¹, 张利婷¹, 赵丽²

河北省邯郸市第一医院: 1. 纺医手术室; 2. 妇产科, 河北邯郸 056002

摘要: 目的 探讨 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 在宫颈癌演进过程中的表达变化。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的宫颈癌患者 82 例, 所有患者均接受手术治疗切除癌组织。取所有患者手术切除的癌组织及癌旁组织标本进行免疫组化染色, 采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)检测 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 的表达, 分析 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 的表达与宫颈癌不同病理特征的关系。结果 与癌旁组织比较, 宫颈癌组织中 miR-590-3p 表达较高, miR-126、miR-147a 表达较低($P < 0.05$)。与无淋巴结转移、浅表癌、I ~ II 期患者比较, 有淋巴结转移、浸润癌、III ~ IV 期患者 miR-590-3p 表达较高, miR-126、miR-147a 表达较低($P < 0.05$)。与高、中分化患者比较, 低分化患者 miR-590-3p 表达较高, miR-126、miR-147a 表达较低($P < 0.05$)。结论 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 在宫颈癌中表达异常, 且 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达变化与有无淋巴结转移、浸润情况、TNM 分期、分化程度有关, 其参与宫颈癌的发生发展。

关键词: 宫颈癌; 淋巴结转移; 分化程度; 病理分期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.026

文章编号: 1673-4130(2022)10-1275-04

中图法分类号: R737.33

文献标志码: A

作为一种女性生殖系统上皮性恶性肿瘤, 宫颈癌主要由机体宫颈上皮组织瘤变形成。宫颈癌具有较高的发病率, 并且患者预后较差, 据统计, 宫颈癌发病率、病死率高居所有女性生殖系统恶性肿瘤第一位^[1-2]。中年女性为宫颈癌的高发群体, 我国子宫内膜癌发病率呈现逐年递增趋势, 并且患者逐渐年轻化, 引起广大专家学者的关注^[3-4]。宫颈癌患者主要临床表现为阴道出血、排液, 若患者病情得不到及时有效的控制, 病情恶化, 会出现下肢肿痛、尿频、尿急等症状, 严重威胁患者身体健康甚至生命安全^[5-6]。因此对宫颈癌症状做到早诊断、早治疗, 对患者的病情治疗及预后改善具有重要意义^[7-8]。有研究表明, miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达变化与恶性肿瘤发生发展具有密切联系, 但是关于三者表达在宫颈癌发生演进过程中的作用研究还相对较少。本研究对宫颈癌组织标本 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 的表达进行检测, 旨在探讨 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 在宫颈癌进展中的表达变化及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月本院收治的宫颈癌患者 82 例, 年龄 45 ~ 68 岁, 平均(56.5±9.2)岁。TNM 分期情况: I 期 20 例, II 期 21 例, III 期 23 例, IV 期 18 例; 淋巴结转移情况: 无淋巴结转移 39 例, 有淋巴结转移 43 例; 浸润情况: 浅表癌 49 例, 浸润癌 33 例; 病理检查结果分析癌组织分化程度: 高分化 29 例, 中分化 27 例, 低分化 26 例。本研究所有研究对象均知情同意, 并经本院医学伦理委员会批准。

纳入标准: 所有患者均符合中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会对宫颈癌的诊断标准^[9], 均接受手术治疗, 且均未接受过放化疗, 病历资料齐全。

排除标准: (1) 病历资料不全者; (2) 心、肝、肾等脏器功能障碍者; (3) 非手术治疗者; (4) 接受过放、化疗者; (5) 并发其他妇科恶性肿瘤者; (6) 沟通障碍者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、免疫组化染色 手术切除患者癌

* 基金项目: 河北省医学科学计划(20191796)。

组织、距癌组织5 cm癌旁组织制作标本,4%甲醛溶液固定、石蜡包埋,厚度3 μ m,连续切片作免疫组化标记,进行免疫组化染色。

1.2.2 miR-590-3p、miR-126、miR-147a表达检测 实时荧光定量PCR(qPCR)检测miR-590-3p、miR-126、miR-147a表达。提取细胞总RNA,检测RNA纯度、浓度,反转录处理后获得cDNA,使用Primer 5.0软件设计引物,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算miR-590-3p、miR-126、miR-147a相对表达水平。

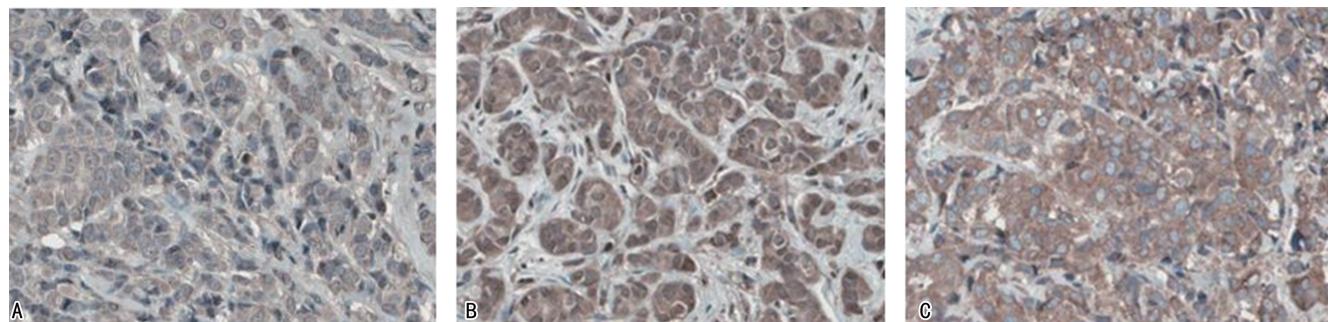
1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用LSD-t检验,多组间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 miR-590-3p、miR-126、miR-147a在癌组织、癌旁组织中的表达比较 与癌旁组织比较,宫颈癌癌组织中miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1,图1、2。

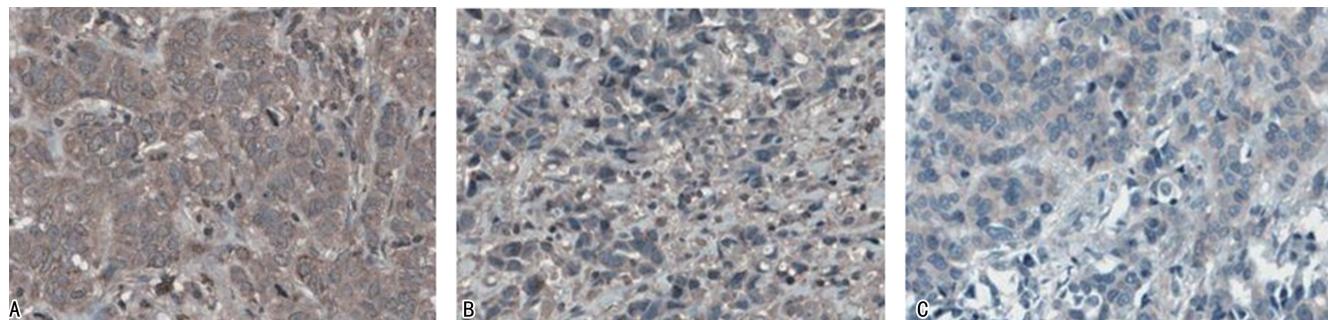
表1 miR-590-3p、miR-126、miR-147a在癌组织、癌旁组织中的表达比较($\bar{x}\pm s$)

组织	n	miR-590-3p	miR-126	miR-147a
癌旁组织	82	1.05 \pm 0.23	1.47 \pm 0.33	1.36 \pm 0.29
癌组织	82	1.51 \pm 0.35	0.86 \pm 0.19	0.75 \pm 0.12
<i>t</i>		9.946	14.510	17.600
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001



注:A为miR-590-3p在癌旁组织中的表达免疫组化染色图;B为miR-126在癌旁组织中的表达免疫组化染色图;C为miR-147a在癌旁组织中的表达免疫组化染色图。

图1 miR-590-3p、miR-126、miR-147a在癌旁组织中的表达免疫组化染色图($\times 40$)



注:A为miR-590-3p在宫颈癌组织中的表达免疫组化染色图;B为miR-126在宫颈癌组织中的表达免疫组化染色图;C为miR-147a在宫颈癌组织中的表达免疫组化染色图。

图2 miR-590-3p、miR-126、miR-147a在宫颈癌组织中的表达免疫组化染色图($\times 40$)

2.2 miR-590-3p、miR-126、miR-147a表达与宫颈癌患者临床特征的关系 与无淋巴结转移患者比较,有淋巴结转移患者miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与浅表癌患者比较,浸润癌患者miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与宫颈癌I~II期患者比较,宫颈癌III~IV期患者miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与宫颈癌高分化患者比较,宫颈癌中分化患者miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与宫颈癌中分化患者比较,宫颈

癌低分化患者miR-590-3p表达较高,miR-126、miR-147a表达较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 miR-590-3p、miR-126、miR-147a表达与宫颈癌患者临床特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床特征	n	miR-590-3p	miR-126	miR-147a
淋巴结转移				
无	39	1.34 \pm 0.29	1.03 \pm 0.21	0.93 \pm 0.21
有	43	1.65 \pm 0.39	0.71 \pm 0.15	0.62 \pm 0.11
<i>t</i>		4.050	7.995	8.485
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

续表 2 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达与宫颈癌患者临床特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miR-590-3p	miR-126	miR-147a
浸润情况				
浅表癌	49	1.31±0.28	1.06±0.25	0.89±0.19
浸润癌	33	1.69±0.42	0.68±0.12	0.63±0.10
t		4.921	8.113	7.208
P		<0.001	<0.001	<0.001
TNM 分期				
I~II期	41	1.37±0.31	0.99±0.19	0.89±0.18
III~IV期	41	1.63±0.38	0.73±0.14	0.61±0.09
t		3.395	7.054	8.909
P		0.001	<0.001	<0.001
分化程度				
高分化	29	1.34±0.29	1.02±0.24	0.91±0.22
中分化	27	1.53±0.34 ^a	0.87±0.21 ^a	0.73±0.11 ^a
低分化	26	1.67±0.41 ^{ab}	0.69±0.12 ^{ab}	0.59±0.08 ^{ab}

注:与高分化患者比较,^aP<0.05;与中分化患者比较,^bP<0.05。

3 讨 论

有研究表明,宫颈癌的发病可能与性行为、分娩情况、病毒感染及其他因素等有关,但是目前临床医学尚未将宫颈癌发病机制研究透彻^[10~13]。有学者通过分子生物学、基础医学等途径对宫颈癌发病机制进行研究,miRNA 在大多数生物中大量存在,miRNA 与机体炎症反应、免疫状态、微生物感染等多种病理学变化具有密切关系,有学者在研究中表示,miRNA 与机体组织细胞分化、凋亡、神经元发育、脂肪代谢等生理过程密切相关,miRNA 同时具有组织特异性、稳定性、保守性等特点,肿瘤组织的发生发展与 miRNA 具有密切关系,在肿瘤组织发展过程中,miRNA 具有抑癌、促癌的特性,是临床常用的诊断肿瘤的标志物^[14~16]。

miR-590-3p 是 miRNA 家族的重要成员,在结直肠癌、喉癌、胃癌、胆囊管恶性肿瘤中均呈异常表达,有研究表明,miR-590-3p 在不同的恶性肿瘤中作用不一,可作为抑癌或促癌基因在恶性肿瘤发展过程中发挥重要作用^[17~18],但是关于 miR-590-3p 在宫颈癌中表达变化的研究报道较少。本研究结果显示,相比癌旁组织,宫颈癌组织中 miR-590-3p 表达较高,有淋巴结转移、Ⅲ~Ⅳ期、低分化的宫颈癌组织中 miR-590-3p 表达较高,说明 miR-590-3p 表达变化与癌组织淋巴结转移情况、病理分期、分化程度等临床特征具有一定的相关性,其参与宫颈癌的发生发展。因此,本研究认为 miR-590-3p 能够作为宫颈癌潜在的诊断指标和治疗靶点,为宫颈癌的诊断、临床治疗提供新的研究方向。

miR-126 是 miRNA 家族中重要的一种抑癌基

因,在乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤中均呈现异常低表达^[19~20],有研究表示,miR-126 在宫颈癌中表达较低,其表达变化与宫颈癌细胞增殖能力具有密切关系^[21]。本研究结果显示,相比癌旁组织,宫颈癌组织中 miR-126 表达较低,有淋巴结转移、Ⅲ~Ⅳ期、低分化宫颈癌组织中 miR-126 表达较低,说明 miR-126 表达变化与癌组织淋巴结转移情况、病理分期、分化程度等临床特征具有一定的相关性,其在宫颈癌发生发展过程中发挥重要作用。因此,本研究认为 miR-126 可作为宫颈癌潜在的诊断指标和治疗靶点,检测 miR-126 表达对宫颈癌的诊断、临床治疗具有重要意义。

miR-147a 作为一种抑癌基因,在多种恶性肿瘤中呈现异常表达^[22]。李圃等^[23]在研究中表示,miR-147a 在宫颈癌中表达较低,上调 miR-147a 表达能够对宫颈癌细胞增殖、侵袭起到抑制作用。本研究结果显示,相比癌旁组织,宫颈癌组织中 miR-147a 表达较低,有淋巴结转移、Ⅲ~Ⅳ期、低分化宫颈癌组织中 miR-147a 表达较低,说明 miR-147a 表达变化与癌组织淋巴结转移情况、病理分期、分化程度等临床特征具有一定的相关性,其参与宫颈癌的发生发展。因此,本研究认为 miR-147a 能够作为宫颈癌潜在的诊断指标和治疗靶点,为宫颈癌症状的诊断、临床治疗提供新的研究方向。

本研究也存在一定的局限性,本研究选取病例数较少,且并未对患者进行一定时间的随访,未能对 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达与患者预后的相关性进行研究。下一步将增加样本量,对患者进行随访,研究 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达与宫颈癌患者预后的相关性。

综上所述,miR-590-3p、miR-126、miR-147a 在宫颈癌中表达呈现明显异常,且 miR-590-3p、miR-126、miR-147a 表达变化与有无淋巴结转移、浸润情况、TNM 分期、分化程度有关,可能共同参与宫颈癌发展演进过程。

参考文献

- [1] GUO Q, ZHU J, WU Y, et al. Predictive value of preoperative serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) level on tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients treated with radical surgery: a single-institution study[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(1): 131~138.
- [2] 李树玮,赵暘,王华. UBE2C 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 贵州医药, 2020, 44(7): 1014~1016.
- [3] 蒋丹,舒楚强,龚颖萍. MEKK3 与宫颈癌患者凋亡抑制基因 bcl-2 表达的相关性研究[J]. 河北医药, 2020, 42(14): 2164~2167.
- [4] 兰改枝,阿帕替尼治疗放化疗后复发转移宫颈癌的临床分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(12): 1995~1997.
- [5] ELHASAN L M E, BANSAL D, OSMAN O F, et al.

- Prevalence of human papillomavirus type 16 in Sudanese women diagnosed with cervical carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(6): 1316-1320.
- [6] 常虹, 黄通. PF、TP 同步放化疗在宫颈癌治疗中的疗效差异及对血清 CA125、CA199 水平的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1713-1716.
- [7] 谭建媛, 阳莉, 罗安莉. 宫颈癌患者组织 β -catenin、Wnt1 表达及与新辅助化疗疗效的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6): 803-807.
- [8] 李新海, 池琦. 18 F-FDG PET/CT 与 MRI 在宫颈癌患者淋巴结转移诊断中的对比分析 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1143-1146.
- [9] 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.
- [10] 乔佳明, 陶陶, 高嵩, 等. 调强放疗对复发性宫颈癌淋巴结转移的疗效分析 [J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 103-107.
- [11] ROYCHOWDHURY A, SAMADDER S, DAS P, et al. Deregulation of H19 is associated with cervical carcinoma [J]. *Genomics*, 2020, 112(1): 961-970.
- [12] 张小燕, 廖旭慧, 吴勤丽, 等. 不同年龄 IA2~IIA2 期宫颈癌临床和病理特点分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(7): 961-964.
- [13] 丁璐. HPV 致宫颈癌机制研究进展 [J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(3): 388-393.
- [14] 喻长法, 叶丽君, 蔡莎莎, 等. 宫颈癌患者 miR-145 和 miR-92a 的表达及其诊断价值 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(7): 542-544.
- [15] 王亦如, 杜二球. 宫颈癌组织中 miR-365、miR-135a-5p 及 STAT3 的表达水平及意义 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(8): 1065-1070.
- [16] 秦艳. 血清 miR-9 和 miR-155 表达在 HPV 阳性宫颈癌诊断和预后中的临床价值 [J]. 河北医药, 2020, 42(7): 993-997.
- [17] 杨勇莉, 王晓武, 韦静, 等. 宫颈鳞状细胞癌组织中 lncRNA HCG11、miR-590-3p 的表达观察 [J]. 山东医药, 2018, 58(35): 5-8.
- [18] 陈晓杰, 刘平. 子宫颈鳞状细胞癌组织中 LncRNA HCG11 和 miR-590-3p 的表达及其与预后的关系 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(3): 148-153.
- [19] 李天梁, 徐亮, 李蜀华, 等. miR-126 表达水平与 CXCR4 及直肠癌患者临床病理特征之间的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(10): 2054-2057.
- [20] 郭叶青, 王晓艳. miR-126、CXCR4 蛋白在结肠癌组织中的表达及临床意义 [J]. 巴楚医学, 2020, 3(2): 40-46.
- [21] 陆义红, 蒋莉莎, 宋恩学. 子宫颈癌组织中 miR-126 异常表达的意义 [J]. 山东医药, 2018, 58(21): 69-71.
- [22] 王增辉, 张效通, 朴池源, 等. miR-147a 通过抑制 CCND1 和 CDK4 的表达对膀胱癌细胞周期和增殖的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 525-530.
- [23] 李圃, 胡元晶, 郭正晨. miR-147a 对子宫颈癌 HeLa 细胞增殖和侵袭的作用及其机制的探讨 [J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 557-560.

(收稿日期: 2021-10-09 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1263 页)

- [27] VAN DER MEER P F. PAS or plasma for storage of platelets? A concise review [J]. *Transfus Med*, 2016, 26(5): 339-342.
- [28] VAN DER MEER P F, DE KORTE D. Platelet additive solutions: a review of the latest developments and their clinical implications [J]. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45(2): 98-102.
- [29] DRAWZ S M, MARSCHNER S, YANEZ M, et al. Observational study of corrected count increments after transfusion of platelets treated with riboflavin pathogen reduction technology in additive solutions [J]. *Transfusion*, 2015, 55(7): 1745-1751.
- [30] TOBIAN A A, FULLER A K, UGLIK K, et al. The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment (CME) [J]. *Transfusion*, 2014, 54(6): 1523-1529.
- [31] VAN HOUT F M A, VAN DER MEER P F, WIERSUM-OSSELTON J C, et al. Transfusion reactions after transfusion of platelets stored in PAS-B, PAS-C, or plasma: a nationwide comparison [J]. *Transfusion*, 2018, 58(4): 1021-1027.
- [32] ANDREU G, BOUDJEDIR K, MULLER J Y, et al. Analysis of transfusion-related acute lung injury and possible transfusion-related acute lung injury reported to the french hemovigilance network from 2007 to 2013 [J]. *Transfus Med Rev*, 2018, 32(1): 16-27.
- [33] KACKER S, NESS P M, SAVAGE W J, et al. The cost-effectiveness of platelet additive solution to prevent allergic transfusion reactions [J]. *Transfusion*, 2013, 53(11): 2609-2618.
- [34] PAGANO M B, KATCHATAG B L, KHOOBYARI S, et al. Evaluating safety and cost-effectiveness of platelets stored in additive solution (PAS-F) as a hemolysis risk mitigation strategy [J]. *Transfusion*, 2019, 59(4): 1246-1251.
- [35] CASTRILLO F A, LANTERI M C, ARCAS O C, et al. In vitro evaluation of pathogen inactivated platelet quality: an 8 year experience of routine use in Galicia, Spain [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(1): 87-93.

(收稿日期: 2021-10-16 修回日期: 2022-01-28)