·论　著·

MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床价值*

郭丽宁，常　蕊△，杨　杰，许汴菊
榆林市第一医院妇产科，陕西榆林 719000

摘　要：目的　探讨子宫内膜癌组织中黏蛋白 4(MUC4)、CUE 结构域蛋白 2(CUEDC2)、微小 RNA-193a-5p(miR-193a-5p)的表达情况及其临床价值。**方法**　选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月该院接受手术治疗的 84 例子宫内膜癌患者及 84 例子宫内膜息肉患者的病历资料进行回顾性研究。采用免疫组织化学法检测子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织中 MUC4、CUEDC2 表达情况，采用聚合酶链反应检测这 3 种组织中 miR-193a-5p 表达水平。比较子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况，分析不同病理特征子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况，采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5 表达情况子宫内膜癌患者 5 年生存率，采用 Cox 回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。**结果**　子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达率高于癌旁组织、子宫内膜息肉组织($P<0.05$)，miR-193a-5p 表达水平低于癌旁组织、子宫内膜息肉组织($P<0.05$)。与肌层浸润深度<1/2、FIGO 分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移的子宫内膜癌组织相比，肌层浸润深度≥1/2、FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达率更高($P<0.05$)，miR-193a-5p 表达水平更低($P<0.05$)。子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性患者 5 年生存率低于阴性患者($P<0.05$)，miR-193a-5p 低表达患者 5 年生存率低于高表达患者($P<0.05$)。Cox 回归模型分析显示，阳性的 MUC4、CUEDC2 及低表达的 miR-193a-5p 是子宫内膜癌患者 5 年内死亡的独立危险因素($HR=3.582$、4.171、0.390，$P<0.05$)。**结论**　子宫内膜癌组织中 MUC4、CUEDC2 高表达，miR-193a-5p 低表达，它们与肿瘤肌层浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移有关，且为影响患者预后的独立危险因素。

关键词：子宫内膜癌；　黏蛋白 4；　CUE 结构域蛋白 2；　微小 RNA-193a-5p；　病理特征；　生存率
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.006　　**中图法分类号：**R737.33
文章编号：1673-4130(2022)22-2716-06　　**文献标志码：**A

Expression of MUC4, CUEDC2, miR-193a-5p in endometrial carcinoma tissues and their clinical value*

GUO Lining, CHANG Rui△, YANG Jie, XU Bianju
Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi 719000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the expression and clinical value of mucin 4 (MUC4), CUE domain containing 2 (CUEDC2) and microRNA-193a-5p (miR-193a-5p) in endometrial carcinoma tissues. **Methods** The medical records of 84 patients with endometrial carcinoma and 84 patients with endometrial polyps who received surgical treatment in this hospital from May 2014 to May 2016 were selected for a retrospective study. The expression of MUC4 and CUEDC2 in endometrial carcinoma tissues, paracancerous tissue and endometrial polyp tissues was detected by immunohistochemistry, and the expression level of miR-193a-5p in the three tissues was detected by polymerase chain reaction. The expression of MUC4, CUEDC2 and miR-193a-5p in endometrial carcinoma tissues, paracancerous tissues and endometrial polyp tissues was compared. The expression of MUC4, CUEDC2 and miR-193a-5p in endometrial carcinoma tissues with different pathological features was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the 5-year survival rate of endometrial carcinoma patients with different expressions of MUC4, CUEDC2 and miR-193a-5, and Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of endometrial carcinoma patients. **Results**　The positive expression rates of MUC4 and CUEDC2 in endometrial carcinoma tissues were higher than those in paracancerous tissue and endometrial polyp tissues, and the expression level of miR-193a-5p in endometrial carcinoma tissues was

*　**基金项目：**陕西省榆林市科技计划项目(YF-2020-032)。
作者简介：郭丽宁，女，主治医师，主要从事妇科肿瘤方面的研究。　△　**通信作者**，E-mail：luw7k3@sina.com。

lower than that in paracancerous tissue and endometrial polyp tissues ($P<0.05$). Compared with endometrial carcinoma tissues with myometrial invasion depth <1/2, FIGO stage Ⅰ－Ⅱ and no lymph node metastasis, the endometrial carcinoma tissues with myometrial invasion depth ≥1/2, FIGO stage III and lymph node metastasis had higher positive expression rates of MUC4 and CUEDC2 ($P<0.05$), and lower expression level of miR-193a-5p ($P<0.05$). The 5-year survival rate of patients with positive MUC4 and CUEDC2 in endometrial carcinoma tissues was lower than that of patients with negative MUC4 and CUEDC2 ($P<0.05$), and the 5-year survival rate of patients with low expression of miR-193a-5p was lower than that of patients with high expression ($P<0.05$). Cox regression model analysis showed that positive MUC4, CUEDC2 and low expression of miR-193a-5p were independent risk factors for 5-year death in endometrial carcinoma patients ($HR=3.582, 4.171$, $P<0.05$). **Conclusion**　MUC4 and CUEDC2 are highly expressed in endometrial carcinoma and miR-193a-5p is low-expressed in endometrial carcinoma. They are related to the depth of tumor myometrial invasion, FIGO stage and lymph node metastasis, and they are independent risk factors affecting the prognosis of patients.

Key words: endometrial carcinoma;　mucin 4;　CUE domain containing 2;　microRNA-193a-5p;　pathological features;　survival rate

子宫内膜癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤，其发病率居女性恶性肿瘤第 8 位，死亡率仅次于卵巢癌和宫颈癌[1]。子宫内膜癌临床治疗主要以“早期发现、尽早治疗”为主，多采取以手术为主的临床综合治疗方法，但术后 5 年生存率仅维持在 67%左右，术后复发、转移是影响患者预后的主要原因[2]。因此，从分子生物学角度深入探讨子宫内膜癌发生、发展及预后的敏感基因已成为临床研究重点。已有研究证实，黏蛋白 4(MUC4)、CUE 结构域蛋白 2(CUEDC2)均具有癌基因特性，在多种恶性肿瘤中异常表达[3-4]。目前，关于子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 表达水平及其临床意义的报道较少。微小 RNA(miRNA)是肿瘤领域研究热点，可能为恶性肿瘤早期诊断和预后评估提供新方向[5]。miR-193a-5p 是目前学者关注的新焦点，关于其功能的报道还较少，初步研究发现，miR-193a-5p 在前列腺癌、胰腺癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中低表达[6-7]。而 miR-193a-5p 对子宫内膜癌生物学行为的影响尚需进一步探讨。基于此，本研究探讨 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 在子宫内膜癌组织中的表达水平及其与病理特征、预后的关系，旨在为相关机制研究提供参考。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月在本院接受手术治疗的 84 例子宫内膜癌患者及 84 例子宫内膜息肉患者的病历资料进行回顾性研究。纳入标准：患者均经病理检查明确诊断，且术前未进行放、化疗或靶向等任何形式的治疗；子宫内膜癌组织及其匹配的癌旁组织、子宫内膜息肉组织标本、病历资料及随访资料完整。排除标准：远处转移患者；合并其他恶性肿瘤、急慢性炎症、血液性疾病患者；合并心、肝、肾等重要脏器严重病变患者；严重感染性疾病或免疫性疾病患者；妊娠期或哺乳期患者；随访过程中失访患者。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2　方法

1.2.1　资料收集　通过查阅电子病历获得患者临床病理特征信息，包括年龄、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、组织类型、肌层浸润深度、FIGO 分期、有无淋巴结转移等。

1.2.2　MUC4、CUEDC2 检测　采用免疫组织化学法进行检测。甲醛固定处理子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织标本，石蜡包埋，连续切片(4 μm)，脱蜡至水，高温抗原修复 15 min，磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗 3 次(每次 5 min)，二甲苯脱蜡，0.3%过氧化氢孵育 10 min，灭活内源性过氧化物酶。再次 PBS 冲洗 3 次(每次 5 min)，山羊血清封闭，室温下孵育 30 min，分别滴加一抗鼠抗人 MUC4 抗体、CUEDC2 抗体(均购自美国 Abcam 公司，MUC4 抗体稀释比 1∶800，CUEDC2 抗体稀释比 1∶300)，4 ℃过夜孵育，加入相应二抗，室温下孵育 2 h。DAB 显色 3 min，苏木素复染，梯度脱水封片。细胞染色强度评分标准：不着色、颜色浅、颜色深分别为 0 分、1 分、2 分；阳性细胞评分标准：无着色细胞、阳性细胞数<25%、阳性细胞数 25%～50%、阳性细胞数>50%分别为 0 分、1 分、2 分、3 分。以细胞染色强度评分×阳性细胞评分为最终结果，0～2 为阴性，3～6 为阳性。

1.2.3　miR-193a-5p 检测　采用 Trizol 法提取子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织总 RNA，反转录合成 cDNA，后进行聚合酶链反应(PCR)扩增，扩增条件：95 ℃预变性 5 s，95 ℃变性 5 s，60 ℃退火延伸 30 s，40 个循环，以 U6 为内参。miR-193a-5p 上游引物为 5′-TGGGTCTTTGCGGGC-3′，下游引物为 5′-GAATACCTCGGACCCTGC-3′；U6 上游引物为 5′-CTCGCTTCGGCAGCACATA-3′，下游引物为 5′-AACGATTCACGAATTTGCGT-3′。结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。

1.2.4　随访　对患者进行随访，随访时间 5 年，记录

随访期间患者预后(死亡、生存)情况。

1.3 观察指标　(1)记录子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况。(2)比较不同病理特征子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况。(3)分析不同 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况子宫内膜癌患者的生存情况。(4)分析子宫内膜癌患者预后影响因素。

1.4 统计学处理　采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据。计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Shapiro-Wilk 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态分布,故以 $\overline{x}\pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD-t 检验;计数资料用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析子宫内膜癌患者的 5 年生存率,采用 Log-Rank 检验进行比较。采用 Cox 回归分析子宫内膜癌患者预后影响因素。以上比较采用双侧检验,$\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况　子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达率高于癌旁组织、子宫内膜息肉组织,miR-193a-5p 表达水平低于癌旁组织、子宫内膜息肉组织($P<0.05$);癌旁组织和子宫内膜息肉组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 的表达情况差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理特征子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况比较　不同年龄、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、组织类型子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达率及 miR-193a-5p 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与肌层浸润深度<1/2、FIGO 分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移的子宫内膜癌组织比较,肌层浸润深度≥1/2、FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达率更高,miR-193a-5p 表达水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1　子宫内膜癌组织、癌旁组织及子宫内膜息肉组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况

组织	n	MUC4 阳性[n(%)]	CUEDC2 阳性[n(%)]	miR-193a-5p($\overline{x}\pm s$)
子宫内膜癌组织	84	59(70.24)	54(64.29)	0.76±0.21
癌旁组织	84	16(19.05)[a]	6(7.14)[a]	1.02±0.35[a]
子宫内膜息肉组织	84	14(16.67)[a]	5(5.95)[a]	1.05±0.38[a]
χ^2/F		67.364	97.566	20.608
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与子宫内膜癌组织比较,[a]$P<0.05$。

表 2　癌组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达与病理特征的相关性

病理特征	n	MUC4		CUEDC2		miR-193a-5p	
		阳性[n(%)]	χ^2/P	阳性[n(%)]	χ^2/P	表达水平($\overline{x}\pm s$)	t/P
年龄(岁)			0.913/0.339		1.633/0.201		1.019/0.311
<55	37	24(64.86)		21(56.76)		0.73±0.20	
≥55	47	35(74.47)		33(70.21)		0.78±0.24	
肿瘤最大径(cm)			0.805/0.370		0.401/0.527		0.784/0.436
<5	58	39(67.24)		36(62.07)		0.77±0.21	
≥5	26	20(76.92)		18(69.23)		0.73±0.23	
肌层浸润深度			4.253/0.039		5.125/0.024		3.456/<0.001
<1/2	57	36(63.16)		32(56.14)		0.82±0.25	
≥1/2	27	23(85.19)		22(81.48)		0.63±0.20	
FIGO 分期			4.346/0.037		4.246/0.039		2.896/0.005
Ⅰ～Ⅱ期	65	42(64.62)		38(58.46)		0.80±0.22	
Ⅲ期	19	17(89.47)		16(84.21)		0.64±0.18	
肿瘤分化程度			1.998/0.158		2.619/0.106		1.298/0.198
中高分化	58	38(65.52)		34(58.62)		0.78±0.24	
低分化	26	21(80.77)		20(76.92)		0.71±0.20	

续表 2　癌组织 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达与病理特征的相关性

病理特征	n	MUC4		CUEDC2		miR-193a-5p	
		阳性[n(%)]	χ^2/P	阳性[n(%)]	χ^2/P	表达水平($\bar{x}\pm s$)	t/P
淋巴结转移			5.486/0.019		5.600/0.018		2.794/0.007
有	21	19(90.48)		18(85.71)		0.65±0.19	
无	63	40(63.49)		36(57.14)		0.80±0.22	
组织类型			1.197/0.274		1.313/0.252		0.725/0.471
内膜样腺癌	64	43(67.19)		39(60.94)		0.77±0.22	
非内膜样腺癌	20	16(80.00)		15(75.00)		0.73±0.20	

2.3　不同 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况子宫内膜癌患者 5 年预后情况比较　以子宫内膜癌组织 miR-193a-5p 表达水平均值为界，≥0.76 为高表达，<0.76 为低表达。子宫内膜癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性患者 5 年生存率低于阴性患者（$\chi^2=4.235$、7.090，$P=0.040$、0.008），miR-193a-5p 低表达患者 5 年生存率低于高表达患者（$\chi^2=4.495$，$P=0.034$）。见表 3、图 1。

2.4　子宫内膜癌患者预后影响因素的单因素分析　肌层浸润深度、FIGO 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移是子宫内膜癌患者预后的影响因素（$P<0.05$）。见表 4。

表 3　不同 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况子宫内膜癌患者 5 年预后情况比较[n(%)]

指标	n	死亡	生存	χ^2	P
MUC4				4.235	0.040
阳性	59	20(33.90)	39(66.10)		
阴性	25	3(12.00)	22(88.00)		
CUEDC2				7.090	0.008
阳性	54	20(37.04)	34(62.96)		
阴性	30	3(10.00)	27(90.00)		
miR-193a-5p				4.495	0.034
高表达	45	8(17.78)	37(82.22)		
低表达	39	15(38.46)	24(61.54)		

表 4　子宫内膜癌患者预后影响因素的单因素分析[n(%)]

因素	n	死亡	χ^2	P
年龄(岁)			0.311	0.577
<55	37	9(24.32)		
≥55	47	14(29.79)		
肿瘤最大径(cm)			2.325	0.127
<5	58	13(22.41)		
≥5	26	10(38.46)		
肌层浸润深度			5.827	0.016
<1/2	57	11(19.30)		
≥1/2	27	12(44.44)		

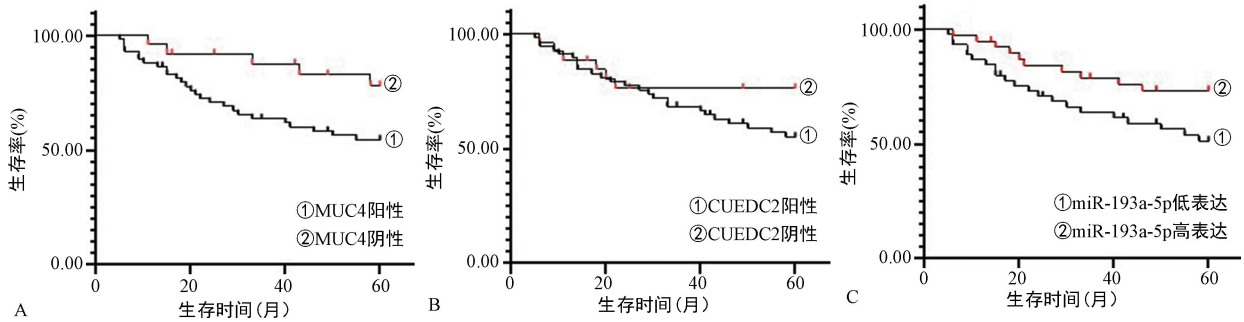
续表 4　子宫内膜癌患者预后影响因素的单因素分析[n(%)]

因素	n	死亡	χ^2	P
FIGO 分期			4.933	0.026
Ⅰ～Ⅱ期	65	14(21.54)		
Ⅲ期	19	9(47.37)		
肿瘤分化程度			4.219	0.040
中高分化	58	12(20.69)		
低分化	26	11(42.31)		
淋巴结转移			5.768	0.016
有	21	10(47.62)		
无	63	13(20.63)		
组织类型			0.075	0.784
内膜样腺癌	64	18(28.13)		
非内膜样腺癌	20	5(25.00)		

2.5　子宫内膜癌患者预后影响因素的多因素分析　以子宫内膜癌患者术后 5 年生存情况为因变量，将表 3、4 中差异有统计学意义的项目为自变量建立 Cox 回归模型，具体赋值见表 5。Cox 回归模型分析结果显示，将肌层浸润深度、FIGO 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移控制后，阳性的 MUC4、CUEDC2 及低表达的 miR-193a-5p 是子宫内膜癌患者 5 年内死亡的独立危险因素（$HR=3.582$、4.171、0.390，$P<0.05$）。见表 6。

表 5　子宫内膜癌患者预后影响因素赋值表

变量	赋值
因变量	
5 年生存情况	生存=0，死亡=1
自变量	
肌层浸润深度	<1/2=1，≥1/2=2
FIGO 分期	Ⅰ～Ⅱ期=1，Ⅲ期=2
肿瘤分化程度	中高分化=1，低分化=2
淋巴结转移	无=0，有=1
MUC4	阴性=0，阳性=1
CUEDC2	阴性=0，阳性=1
miR-193a-5p	低表达=1，高表达=2



注：A、B、C 分别为不同 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 表达情况子宫内膜癌患者的生存曲线。

图 1　子宫内膜癌患者生存曲线

表 6　子宫内膜癌患者预后影响因素的 Cox 回归模型分析

因素	β	*SE*	*Wald*	*P*	*HR*	*HR* 的 95%*CI*
MUC4	1.276	0.443	8.297	＜0.001	3.582	2.059～6.233
CUEDC2	1.428	0.651	4.812	0.012	4.171	2.476～7.025
miR-193a-5p	－0.942	0.341	7.637	＜0.001	0.390	0.226～0.672

3　讨　　论

子宫内膜癌发病机制尚不清楚，目前普遍认为是多因素、多机制共同作用的结果，涉及多种癌基因、抑癌基因、核苷酸序列、转录因子等的改变[8]。目前，子宫内膜癌治疗还存在巨大挑战，尤其转移性及复发性子宫内膜癌患者[9]。因此，仍需深入研究子宫内膜癌发生、发展的分子机制，为患者临床诊治及预后改善提供理论依据。

黏蛋白（MUCs）是一种高相对分子质量的糖蛋白，在机体中广泛存在，具有细胞保护和润滑作用[10]。MUC4 是跨膜型 MUCs 家族成员，位于人染色体 3q29，由 26 个外显子组成，具有癌基因特性，参与恶性肿瘤发生和进展过程[11]。CUEDC2 是一种含 CUE 结构域的蛋白质，参与细胞周期、炎症等多种生物学过程[12]。新近研究发现，CUEDC2 在乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤组织中高表达[13]。目前，关于 MUC4、CUEDC2 在子宫内膜癌中表达情况的研究较少，它们的作用机制尚未完全明确。本研究显示，子宫内膜癌组织 MUC4 阳性表达率高于癌旁组织（P＜0.05），且与肿瘤肌层浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移有关（P＜0.05）。MUC4 参与子宫内膜癌发生、发展的可能机制：MUC4 含 3 个类表皮细胞生长因子样结构域，均可结合 ERBB3 形成稳定异源二聚体，进而激活 MAPK、JNK 和 STAT-1 等信号通路，促进肿瘤增殖和转移；MUC4 还能调节 N-钙黏蛋白、E-钙黏蛋白信号通路，促进上皮向间质转化；此外，MUC4 中大的寡糖侧链可形成空间障碍，抑制正常细胞与细胞、细胞与基质及配体与受体的相互作用[14-15]。同时，子宫内膜癌组织中 CUEDC2 也存在高表达（P＜0.05），且与病理特征有关（P＜0.05），考虑原因：CUEDC2 表达水平升高可引起抑癌基因 APC 编码蛋白功能失活，导致染色体错聚和非整倍性，对肿瘤形成及进展起到促进作用，并促进 p38 磷酸化，激活丝裂原活化蛋白激酶途径，进而促进肿瘤细胞恶性增殖，还可通过激活应答细胞因子信号传导核因子 κB，调控肿瘤进展[16-17]。本研究发现，癌组织 MUC4、CUEDC2 阳性表达的子宫内膜癌患者 5 年生存率降低（P＜0.05），且阳性的 MUC4、CUEDC2 是子宫内膜癌患者 5 年内死亡的独立危险因素（*HR* ＝ 3.582、4.171，P＜0.05）。主要可能的原因是随 MUC4、CUEDC2 表达提升，子宫内膜癌恶性进展，淋巴结转移风险升高，患者生存情况往往更差。因此，临床针对上述影响因素采取针对性干预措施，有望最大程度改善患者预后。

基因的表达和结构改变是导致正常组织细胞恶性转化重要因素[18]。近年大量研究表明，非编码 miRNA 在调节恶性肿瘤基因表达中发挥重要作用[19-20]。miR-193a-5p 是新近报道的与肿瘤密切相关的 miRNA[21]。本研究发现，子宫内膜癌组织中 miR-193a-5p 表达下调（P＜0.05），且与患者肌层浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移及预后不良相关（P＜0.05），表明 miR-193a-5p 参与子宫内膜癌的恶性进展。子宫内膜癌组织中阴阳因子-1（YY1）高表达，且在体内和体外均可促进癌细胞增殖和转移[22]。而 miR-193a-5p 可下调 YY1 表达，抑制癌细胞生长能力[23]。长链非编码 RNA 肿瘤易感候选者 9（lncRNA CASC9）是子宫内膜癌相关 lncRNA，可促进肿瘤增殖、侵袭和转移[24]。王婷婷等[25]采用 StarBase v2.0 在线软件预测发现 lncRNACASC9 与 miR-193a-5p 存在结合位点。推测 miR-193a-5p 可能是 lncRNA CASC9 的内源竞争 RNA。因此，miR-193a-5p 在子

宫内膜癌中可能发挥抑癌作用。

综上所述，子宫内膜癌组织中 MUC4、CUEDC2 高表达，miR-193a-5p 低表达，它们均与肿瘤肌层浸润深度、FIGO 分期、淋巴结转移有关。特异性阻断 MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p 的病理效应有望成为子宫内膜癌治疗的新方法，可能为靶向治疗药物开发提供依据。

参考文献

[1] JIA M, JIANG P, HUANG Z, et al. The combined ratio of estrogen, progesterone, Ki-67, and P53 to predict the recurrence of endometrial cancer[J]. J Surg Oncol, 2020, 122(8): 1808-1814.

[2] 张宇靖，腾红，周炫妤. 子宫内膜癌组织 E-cadherin、TMPRSS4 表达变化及其临床意义[J]. 山东医药，2020，60(10)：66-69.

[3] 刘鑫宇，贺彦宇，彭创，等. 黏蛋白 3 和黏蛋白 4 在结石相关肝内胆管细胞癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志，2018，27(2)：193-198.

[4] WANG A, LI J, ZHOU T, et al. CUEDC2 contributes to cisplatin-based chemotherapy resistance in ovarian serious carcinoma by regulating p38 MAPK signaling[J]. J Cancer, 2019, 10(8): 1800-1807.

[5] 阳丽君，李远明，黄瑾，等. 子宫内膜癌组织中 miR-367 的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健，2019，34(5)：1171-1174.

[6] 李曼曼，杨召聪，卢洲，等. miR-193a-5p 促进人胰腺癌细胞体外迁移和侵袭作用的研究[J]. 中国细胞生物学学报，2019，41(8)：1534-1542.

[7] 潘蓓，王旭鸿，王书奎，等. 循环 microRNA-193 簇对乳腺癌的筛查价值[J]. 临床检验杂志，2019，37(8)：574-578.

[8] LI X, CHENG Y, WANG Z, et al. Calcium and TRPV4 promote metastasis by regulating cytoskeleton through the RhoA/ROCK1 pathway in endometrial cancer[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 1009.

[9] 刘明翠，张婧，许海莺. 子宫内膜癌中 microR-125b 和高迁移率族蛋白 A1 的表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健，2019，34(12)：2843-2847.

[10] 赵营，赵光日，吴蕴瑜，等. 子宫内膜癌组织残疾基因同源物 2、核连蛋白-2、黏蛋白 4 的表达及与预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展，2021，21(4)：754-758.

[11] 林轩，王浩，崔云甫. 黏蛋白-4 在胰腺癌中的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志，2019，31(11)：695-700.

[12] 程海东，孙佳鑫，莎仁高娃，等. CUEDC2 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤学杂志，2019，25(8)：707-711.

[13] LIN Y H, HSIAO Y H, WU W J, et al. Relationship of genetic variant distributions of WW domain-containing oxidoreductase gene with uterine cervical cancer[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(10): 1005-1013.

[14] 丁丽娟，陈晨，张金伟，等. 黏蛋白在宫颈鳞状细胞癌与宫颈高级别上皮内瘤变中的表达差异研究[J]. 中国妇幼保健，2019，34(2)：428-431.

[15] 石小哲，马宏丰，赵先兰. 黏蛋白 4 在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. 实用肿瘤杂志，2020，35(1)：65-68.

[16] 李彦姝，高云玲，张红艳，等. CUEDC2 通过活化 PI3K/Akt 信号通路促进乳腺癌细胞的生长[J]. 现代肿瘤医学，2017，25(2)：183-185.

[17] 胡时栋，胡子龙，邹贵军，等. CUE 结构域 2 表达与结直肠癌淋巴结转移的关系探讨[J]. 解放军医学院学报，2017，38(5)：399-401.

[18] 马永静，马洁. microRNA-205 靶向抑制 PHLPP2 促进子宫内膜癌细胞增殖侵袭[J]. 现代妇产科进展，2020，29(12)：931-935.

[19] YANG Z, CHEN J S, WEN J K, et al. Silencing of miR-193a-5p increases the chemosensitivity of prostate cancer cells to docetaxel[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 178.

[20] 吴天玉，刘湘鄂，许海. LncRNA H19、miR-29b、miR-124 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. 检验医学与临床，2019，16(11)：1483-1487.

[21] 郭永东，靳晶，李利敏，等. 微 RNA-193a-5p 在食管癌中的表达及作用研究[J]. 肿瘤，2019，39(10)：784-794.

[22] 李燕玮，刘艺薇. miR-34a 通过靶基因 Notch1 调控子宫内膜癌细胞的增殖和凋亡[J]. 现代肿瘤医学，2019，27(1)：26-29.

[23] YANG Y, ZHOU L, LU L, et al. A novel miR-193a-5p-YY1-APC regulatory axis in human endometrioid endometrial adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2013, 32(29): 3432-3442.

[24] LUO K, GENG J, ZHANG Q, et al. LncRNA CASC9 interacts with CPSF3 to regulate TGF-β signaling in colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 249.

[25] 王婷婷，王芳. LncRNA CASC9 和 MiR-193a-5p 在子宫内膜癌组织中的表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床，2021，28(1)：65-70.

（收稿日期：2021-11-11　修回日期：2022-07-15）

（上接第 2715 页）

[18] 张丹丹，谢蓉蓉，吴海瑛，等. 血清胰岛素样生长因子-1、硫酸脱氢表雄酮、抗苗勒管激素及骨形态发生蛋白 6 在快进展型青春期女童中的早期预警价值[J]. 中华实用儿科临床杂志，2021，36(2)：94-99.

[19] ZHAO Y, LONG W, DU C, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Front Med, 2018, 12(2): 174-181.

（收稿日期：2021-11-11　修回日期：2022-08-04）