

• 论 著 •

子宫内膜癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与增殖基因、临床病理特征和预后的关系*

王 江, 李 艳, 贺泓霓, 伍 燕[△]

南充市中心医院/川北医学院第二临床医学院妇科, 四川南充 637000

摘 要:目的 探讨子宫内膜癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达及与增殖基因、临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月该院诊治的 98 例子宫内膜癌患者作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 及增殖基因[增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期素 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖激酶 4(CDK4)]mRNA 相对表达水平。Pearson 相关分析子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与 PCNA、cyclin D1、CDK4 mRNA 表达的相关性。不同临床病理特征的子宫内膜癌患者癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 表达进行比较。Kaplan-Meier 曲线分析子宫内膜癌患者癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 表达对其预后的影响。单因素及多因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素。结果 子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p、PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 相对表达水平高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与 PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 表达呈正相关(均 $P < 0.05$)。国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ期、有淋巴结转移的子宫内膜癌患者癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 相对表达水平分别高于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的子宫内膜癌患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-141-3p 高表达组 3 年总体生存率显著低于 miR-141-3p 低表达组, 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 7.043$, $P = 0.008$)。miR-149-3p 高表达组患者 3 年总体生存率显著低于 miR-149-3p 低表达组, 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 7.094$, $P = 0.007$)。FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、miR-141-3p 升高、miR-149-3p 升高是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 检测子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达有助于评估其患者生存预后。

关键词:子宫内膜癌; miR-141-3p; miR-149-3p; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.007

中图法分类号:R737.33

文章编号:1673-4130(2024)03-0289-07

文献标志码:A

Relationship between the expression of miR-141-3p and miR-149-3p and proliferative genes, clinicopathological features and prognosis in endometrial carcinoma tissues*

WANG Jiang, LI Yan, HE Hongni, WU Yan[△]

Department of Gynecology, Nanchong Central Hospital/Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of miR-141-3p, miR-149-3p and proliferative genes, clinicopathological features and prognosis in endometrial carcinoma tissues. **Methods** From February 2017 to February 2019, 98 patients with endometrial cancer were selected as the study objects. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the relative mRNA expression levels of miR-141-3p, miR-149-3p and proliferating genes [proliferating cell nuclear antigen(PCNA), cyclin D1, cyclin dependent kinase 4(CDK4)] in cancer tissues of patients with endometrial cancer. The correlation between the expressions of miR-141-3p, miR-149-3p and PCNA, cyclin D1 and CDK4 mRNA in cancer tissues of patients with endometrial cancer was analyzed by Pearson correlation analysis. The expression of miR-141-3p and miR-149-3p in cancer tissues of endometrial carcinoma patients with different clinicopathological characteristics was compared. Kaplan-Meier curve was used to analyze the influence of miR-141-3p and miR-149-3p expression on prognosis of patients with endometrial carcinoma. Univariate and multivariate Cox regression analysis of prog-

* 基金项目:2017 年四川省医学科研课题计划(Q2017092)。

作者简介:王江,男,主治医师,主要从事妇科肿瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: Wangjiang0699@sina.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231213.1052.006.html\(2023-12-13\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231213.1052.006.html(2023-12-13))

nostic factors in patients with endometrial cancer. **Results** The relative expression levels of miR-141-3p, miR-149-3p, PCNA mRNA, cyclinD1 mRNA and CDK4 mRNA in cancer tissues of patients with endometrial carcinoma were higher than those in adjacent tissues, with statistical significance ($P < 0.05$). The expressions of miR-141-3p and miR-149-3p were positively correlated with the expressions of PCNA mRNA, cyclinD1 mRNA and CDK4 mRNA in cancer tissues of patients with endometrial carcinoma (all $P < 0.05$). The relative expression levels of miR-141-3p and miR-149-3p in cancer tissues of endometrial cancer patients with stage III and lymph node metastasis according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) were higher than those of endometrial cancer patients with stage I – II and no lymph node metastasis, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of miR-141-3p high expression group was significantly lower than that of miR-141-3p low expression group, and the difference was statistically significant (Log-rank $\chi^2 = 7.043$, $P = 0.008$). The 3-year overall survival rate of patients with high miR-149-3p expression group was significantly lower than that of patients with low miR-149-3p expression group, with statistical significance (Log-rank $\chi^2 = 7.094$, $P = 0.007$). FIGO stage III, lymph node metastasis, miR-141-3p elevation and miR-149-3p elevation were independent risk factors for prognosis of patients with endometrial cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Detecting the expression of miR-141-3p and miR-149-3p in cancer tissues of patients with endometrial carcinoma is helpful to evaluate the survival and prognosis of patients.

Key words: endometrial carcinoma; miR-141-3p; miR-149-3p; clinicopathological features; prognosis

子宫内膜癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,全球每年子宫内膜癌新发病例达 32 万人,死亡例数达 7.6 万人^[1]。子宫内膜癌的治疗包括手术治疗、放疗等,但仍有 15%~20% 治疗后出现肿瘤复发和转移,复发后 5 年生存率低于 20%^[2]。微小核糖核酸(miRNA)参与细胞增殖分化、代谢、衰老及血管生成等过程^[3]。miRNA 的表达异常与恶性肿瘤的发生发展密切相关,是潜在的肿瘤标志物^[4]。miR-141-3p 是一种具有肿瘤促进作用的 miRNA,研究表明,直肠癌中 miR-141-3p 的表达上调能够通过抑制抑癌基因 B 淋巴细胞瘤-2 的表达,促进肿瘤细胞的增殖,并抑制肿瘤细胞凋亡^[5]。miR-149-3p 也是近年来发现的具有肿瘤促进作用的新的 miRNA,研究发现,卵巢癌中 miR-149-3p 表达上调能够通过靶向抑制基质金属蛋白酶组织抑制剂-2,促进肿瘤细胞上皮间质转化,导致肿瘤侵袭和转移能力增强^[6]。细胞获得无限增殖潜能是恶性肿瘤的基本特征,子宫内膜癌的发生、发展中涉及增殖基因[增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期素 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖激酶 4(CDK4)] mRNA 的过度表达^[7-8]。本研究通过检测子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达,分析其与增殖基因、临床病理特征和预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月本院诊治的 98 例子宫内膜癌患者作为研究对象,年龄 34~79 岁,平均(62.54±6.71)岁。研究对象按照国际妇产科联盟(FIGO)分期标准^[9]分为 I~II 期 61 例,III 期 37 例;肿瘤分化程度:高分化 27 例,中分化

30 例,低分化 41 例;绝经史:有绝经史 64 例、无绝经史 34 例;有淋巴结转移:无淋巴结转移 76 例、有淋巴结转移 22 例。纳入标准:(1)经术后组织病理学检查明确为子宫内膜癌;(2)初次诊治;(3)患者能够配合相关检查治疗及随访。排除标准:(1)近 3 个月接受激素或化疗治疗;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(4)临床病理及随访资料不完整。本研究经本院医学伦理委员会批准通过,患者或家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR 检测癌组织和癌旁组织 miR-141-3p、miR-149-3p 及增殖基因表达 留取术中获取的子宫内膜癌患者癌组织和癌旁组织(距离癌组织 2 cm),液氮研磨后离心取上清,采用 Trizol 法提取组织中总 RNA,微量分光光度计(美国赛默飞公司,型号 Narodrop 1000)检测组织总 RNA 纯度, A_{260}/A_{280} 比值=1.8~2.1。将总 RNA 逆转录为 cDNA,然后进行实时荧光定量 PCR。一步法逆转录试剂盒和 2×SYBR Green PCR Master mix 试剂盒购自北京索莱宝公司,货号 T2240,SR1110。总体系 10.0 μL,包括 2×SYBR Green 5.0 μL,cDNA 1.0 μL,正反向引物各 0.5 μL,双蒸水 3.0 μL。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司,型号 ABI 7500。miR-141-3p、miR-149-3p 反应条件:95℃变性 30 s,55℃退火 30 s,70℃延伸 30 s,变性退火延伸共 40 次循环。PCNA mRNA、cyclin D1 mRNA、CDK4 mRNA 反应条件:95℃预变性 5 min,95℃变性 30 s,60℃退火 40 s,72℃延伸 30 s,变性退火延伸共 40 次循

环。miR-141-3p、miR-149-3p 以 U6 为内参,PCNA mRNA、cyclin D1 mRNA、CDK4 mRNA 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算

miR-141-3p、miR-149-3p、PCNA mRNA、cyclin D1 mRNA、CDK4 mRNA 的相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物	正向(5′-3′)	反向(5′-3′)
miR-141-3p	GCTGCGAAGTGGAACCATC	CCTCCTTCTGCACACATTGAA
miR-149-3p	TGGAGCCCGTGAAAAAGAGC	TCTCCTTCATCTTAGAGGCCAC
PCNA mRNA	CAATGACCCCGCACGATTTC	CATGGAGGGCGGATTGGAA
Cyclin D1 mRNA	ATCCGAAGGAGGCTCTACTATG	CTTCTGGAGTCGGCGAATAGG
CDK4 mRNA	TGCATCTCCCATGTGCTATG	GCTGCAAGTAGTCTGGGTTTC
U6	ACTACTTG CAGCATGTGTCATC	ATTGTCGTTGAAGACCTCCT
GAPDH	ACAATGGCTGTTTGTTCCAG	TGCAGAAGATAGACCAGGTCG

1.2.2 随访 所有患者以电话和门诊复查为主进行随访,随访内容为生存情况,随访截止至 2022 年 3 月 1 日。随访终点为随访时间结束或患者死亡。记录患者生存时间,计算 3 年总体生存率,即自病理确诊日至患者死亡日或随访结束。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。经 K-S 正态性检验符合正态性分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 t 检验和两独立样本 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。单因素及多因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者

预后的因素。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,不同 miR-141-3p、miR-149-3p 表达子宫内膜癌患者生存曲线比较用 Log-rank χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 子宫内膜癌患者癌组织和癌旁组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 及增殖基因表达比较 子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p、PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 相对表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 子宫内膜癌患者癌组织和癌旁组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 及增殖基因表达比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-141-3p	miR-149-3p	PCNA mRNA	cyclinD1 mRNA	CDK4 mRNA
癌旁组织	98	1.04±0.22	0.94±0.18	0.76±0.14	0.66±0.13	0.57±0.10
癌组织	98	2.13±0.19	2.09±0.20	3.25±0.36	2.61±0.32	2.17±0.35
<i>t</i>		37.120	42.310	63.816	55.889	43.514
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与增殖基因的相关性 子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与 PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 表达呈正相关(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 3 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与增殖基因的相关性

参数	miR-141-3p		miR-149-3p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PCNA mRNA	0.624	<0.001	0.577	<0.001
cyclinD1 mRNA	0.560	<0.001	0.608	<0.001
CDK4 mRNA	0.579	<0.001	0.610	<0.001

2.3 不同临床病理特征的子宫内膜癌患者癌组织 miR-141-3p、miR-149-3p 表达比较 FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的子宫内膜癌患者癌组织 miR-141-

3p、miR-149-3p 相对表达水平分别高于 FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的子宫内膜癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄、肿瘤分化程度、绝经史的子宫内膜癌患者血清 miR-141-3p、miR-149-3p 相对表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.4 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与子宫内膜癌临床预后的关系 根据 miR-141-3p、miR-149-3p 相对表达水平的中位数 2.10、2.03 为临界值,分别分为 miR-141-3p 高表达组($n=48$)和 miR-141-3p 低表达组($n=50$),miR-149-3p 高表达组($n=47$)和 miR-149-3p 低表达组($n=51$)。子宫内膜癌患者随访过程中,无失访,死亡 15 例,3 年总体生存率为 84.69%(83/98)。miR-141-3p 高表达组和 miR-141-3p 低表达组患者 3 年总体生存率分别为 75.00%(36/48)、94.00%(47/50)。miR-141-3p 高表达组 3 年总体生

存率显著低于 miR-141-3p 低表达组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.043, P=0.008$)。miR-149-3p 高表达组和 miR-149-3p 低表达组患者 3 年总体生存率分别为 74.47% (35/47)、94.12% (48/51), miR-149-3p 高表达组患者 3 年总体生存率显著低于 miR-149-3p 低表达组,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.094, P=0.007$)。见图 1。

2.5 影响子宫内膜癌患者预后的因素分析 以子宫内膜癌患者预后为因变量(1=死亡,0=存活,t=生

存时间),以年龄(>60 岁 vs. ≤60 岁)、绝经史(有 vs. 无)、肿瘤分化程度(低分化 vs. 高中分化)、FIGO 分期(Ⅲ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)、淋巴结转移(有 vs. 无)、miR-141-3p、miR-149-3p 为自变量,进行单因素 Cox 回归分析,将单因素分析中差异有统计学意义的因素($P<0.05$)纳入多因素 Cox 回归分析,结果 FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、miR-141-3p 升高、miR-149-3p 升高是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5、6。

表 4 miR-141-3p、miR-149-3p 表达与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-141-3p	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-149-3p	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.434	0.155		1.873	0.064
≤60	48	2.10±0.18			2.05±0.19		
>60	50	2.16±0.23			2.13±0.23		
绝经史			0.691	0.491		1.213	0.228
有	64	2.14±0.19			2.11±0.26		
无	34	2.11±0.23			2.05±0.17		
肿瘤分化程度			1.578	0.212		2.576	0.081
高分化	27	2.08±0.22			2.03±0.17		
中分化	30	2.14±0.18			2.08±0.19		
低分化	41	2.16±0.16			2.14±0.22		
FIGO 分期			38.373	<0.001		30.689	<0.001
Ⅰ~Ⅱ期	61	1.56±0.15			1.62±0.16		
Ⅲ期	37	3.07±0.24			2.86±0.24		
淋巴结转移			37.141	<0.001		40.741	<0.001
无	76	1.76±0.16			1.62±0.22		
有	22	3.41±0.25			3.71±0.18		

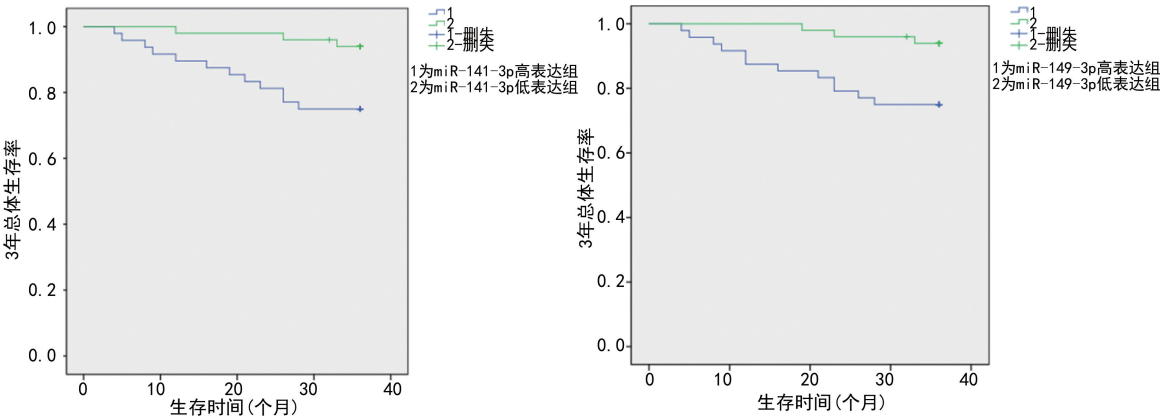


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-141-3p、miR-149-3p 对子宫内膜癌患者预后的影响

表 5 单因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.155	0.147	1.112	0.643	1.168	0.875~1.558
绝经史	0.189	0.177	1.140	0.542	1.208	0.854~1.709
分化程度	0.270	0.152	3.155	0.106	1.310	0.972~1.765
FIGO 分期	0.567	0.197	8.283	<0.001	1.763	1.198~2.594

续表 5 单因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
淋巴结转移	0.642	0.182	12.443	<0.001	1.900	1.330~2.715
miR-141-3p	0.718	0.215	11.152	<0.001	2.050	1.345~3.125
miR-149-3p	0.157	0.047	11.158	<0.001	1.170	1.067~1.283

表 6 多因素 Cox 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
FIGO 分期Ⅲ期	0.371	0.119	9.720	<0.001	1.449	1.148~1.830
有淋巴结转移	0.366	0.127	8.305	<0.001	1.442	1.124~1.850
miR-141-3p 升高	0.493	0.142	12.054	<0.001	1.637	1.239~2.163
miR-149-3p 升高	0.455	0.167	7.423	<0.001	1.576	1.136~1.187

3 讨 论

子宫内膜癌是我国女性常见的恶性肿瘤,目前子宫内膜癌的治疗以手术、放化疗等治疗为主,早期患者临床预后较好,但对于晚期或复发患者,远期生存预后较差^[10]。子宫内膜癌的疾病机制尚不清楚,其发生与雌激素暴露、代谢异常及遗传易感性等因素有关^[11-12]。因此,深入研究子宫内膜癌的病因及机制,寻找影响子宫内膜癌进展及预后的标志物,对子宫内膜癌的临床诊治及改善患者生存预后,具有重要意义。

子宫内膜癌中增殖基因表达异常涉及原癌基因过度激活、转录后调控异常等多种机制^[13-14]。miR-141-3p 基因位于 12p13.31,其能够通过靶向结合靶基因 mRNA 的 3'非编码区,参与细胞分化发育过程,影响炎症、感染等病理生理学过程^[15]。LI 等^[16]研究发现,宫颈癌中 miR-141-3p 能够在转录后水平诱导趋化因子插头框 A2 的表达,促进肿瘤上皮间质转化,导致肿瘤侵袭和转移。本研究子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p 表达上调,且其表达与 FIGO 分期及淋巴结转移有关,提示 miR-141-3p 促进子宫内膜癌的恶性进展。miR-141-3p 表达上调的机制可能与长链非编码 RNA 调控有关。有研究发现,长链非编码 RNA 母系表达基因 3(MEG3)能够作为分子海绵结合并抑制 miR-141-3p 的表达及功能,乳腺癌中 MEG3 表达下调导致 miR-141-3p 升高,其通过抑制 RNA 结合模体单链作用蛋白 3 的表达,发挥促进肿瘤过度增殖和凋亡抑制的生物学作用^[17]。既往研究表明,子宫内膜癌中存在 MEG3 表达下调的现象,其可能通过相似的机制,上调 miR-141-3p 的表达,促进子宫内膜癌的增殖、侵袭和转移^[18]。因此,子宫内膜癌中 miR-141-3p 可能作为一种促癌因子,参与促进子宫内膜癌的发生、发展。本研究中,miR-141-3p 的表达与增殖基因 PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 表达呈正相关,提示 miR-141-3p 可能通过促进增殖基因的表达,促进子宫内膜癌的进展,

分析其机制,miR-141-3p 能够与负调控增殖基因 mRNA 的 3'非编码区互补结合,促进 mRNA 的切割或翻译抑制,降低 mRNA 的稳定性,进行促进细胞周期的进行。LI 等^[19]发现,在鼻咽癌中 miR-141-3p 的表达上调通过抑制肿瘤转移抑制因子 1 的表达,促进蛋白激酶 B 的磷酸化激活,促进鼻咽癌的侵袭和转移。BARDECK 等^[20]报道,miR-141-3p 的表达上调能够激活丝裂原活化的蛋白激酶途径和细胞外信号调节激酶通路,促进下游细胞周期相关基因如 CDK4 等基因的表达,导致肿瘤细胞过度增殖。本研究结果显示,miR-141-3p 升高是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素,分析其原因,miR-141-3p 升高的子宫内膜癌患者肿瘤恶性程度较高,肿瘤侵袭和转移能力较强,导致子宫内膜癌患者预后不良^[21]。有研究发现,前列腺癌中 miR-141-3p 的表达上调能够通过抑制转录因子 kruppel 样因子-9,促进癌细胞的干性的维持,增强肿瘤对化疗的耐药性,降低化疗疗效,导致患者不良预后^[22]。因此,以 miR-141-3p 为靶点的治疗方案可能有利于改善子宫内膜癌患者的临床预后。

miR-149-3p 基因位于人类染色体 2q37.3,其作为一种短的调控 RNA 分子,在转录后水平调控下游基因如活化 T 细胞核因子 4 等的表达,与炎症、免疫状态等密切相关^[23]。研究发现,卵巢癌中 miR-149-3p 能够通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A 的表达,促进肿瘤细胞由 G1 期向 S 期转换,导致肿瘤细胞过度增殖^[6]。本研究中,子宫内膜癌患者癌组织中 miR-149-3p 升高,且与肿瘤 FIGO 分期及淋巴结转移有关,提示 miR-149-3p 参与子宫内膜癌的发生、发展。miR-149-3p 表达受到复杂的非编码 RNA 调控网络调节,有学者发现,长链非编码 RNA ARAP1 反义 RNA 1(ARAP1-AS1)能够作为分子支架,结合并抑制 miR-149-3p 的表达,但在宫颈癌中,ARAP1-AS1 表达下调导致 miR-149-3p 升高,激活糖代谢过程中丙酮酸脱氢酶激酶 2 的表达,促进肿瘤细胞恶性增殖^[24]。本研究中,miR-149-3p 的表达与增殖基因

PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 表达呈正相关,提示子宫内膜癌中 miR-149-3p 升高能通过促进增殖基因的表达,促进子宫内膜癌的进展。有学者发现,前列腺癌中 miR-149-3p 升高可结合残疾病基因同源物 2 相互作用蛋白 mRNA 的 3'非编码区,抑制其蛋白表达,激活核因子- κ B 信号通路,促进了促炎细胞因子和促血管生成因子如血管内皮生长因子的表达,增强癌细胞的侵袭和转移能力,导致前列腺癌的发生、发展^[25]。本研究显示,miR-149-3p 升高是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),分析其原因,miR-149-3p 作为一种肿瘤促进因子,其可通过促进肿瘤的恶性增殖及转移,促进肿瘤的恶性进展,导致患者预后不佳^[26]。

综上所述,子宫内膜癌中 miR-141-3p、miR-149-3p 的表达与增殖基因 PCNA mRNA、cyclinD1 mRNA、CDK4 mRNA 表达呈正相关,二者可能通过激活增殖基因的表达,促进子宫内膜癌的发生、发展。miR-141-3p 升高、miR-149-3p 升高是影响子宫内膜癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。检测子宫内膜癌患者癌组织中 miR-141-3p、miR-149-3p 表达有助于评估其生存预后。本研究尚也有不足之处,本研究样本量有限,并且 miR-141-3p、miR-149-3p 在调控增殖基因表达的机制尚不清楚,有待今后进行深入基础研究。

参考文献

- [1] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2022, 399 (10333): 1412-1428.
- [2] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,山东省抗癌协会妇科肿瘤分会.复发性子宫内膜癌诊治的中国专家共识(2022 年版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(21):1517-1527.
- [3] SALIMINEJAD K, KHORRAM KHORSHID H R, SOLEYMANI FARD S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [4] 孙晓琴,易山,牛香莲,等. miRNA 参与肿瘤基因表达调控研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(8): 1551-1554.
- [5] TONG S J, ZHANG X Y, GUO H F, et al. Study on effects of miR-141-3p in proliferation, migration, invasion and apoptosis of colon cancer cells by inhibiting Bcl2 [J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(12): 2526-2535.
- [6] WANG J, LIU L. MiR-149-3p promotes the cisplatin resistance and EMT in ovarian cancer through downregulating TIMP2 and CDKN1A [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 165.
- [7] 丁静,原继荣,马志红. CyclinD1 和 PCNA 在子宫内膜癌中表达及临床意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(9): 34-35.
- [8] 王雅楠,孔卫平,孙冬霞. 子宫内膜癌中 CDK4 和 ki67 的表达及其意义[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(5): 104-106.
- [9] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2): 103-104.
- [10] 赵宏喜,李艳红,谢丽,等. 子宫内膜癌的流行病学特点及其转移的危险因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(23): 3803-3805.
- [11] REN X, LIANG J, ZHANG Y, et al. Single-cell transcriptomic analysis highlights origin and pathological process of human endometrioid endometrial carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6300.
- [12] 郑晓霞,张宁,郭伟男,等. 雌激素受体、孕激素受体及增殖细胞核抗原在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(7): 515-516.
- [13] ATRAM M A, SHIVKUMAR V B, GANGANE N M. Immunohistochemical analysis of novel biomarkers cyclin D1, p53 and Ki67 in endometrial carcinoma: clinicopathological significance and prognostic value [J]. *Gulf J Oncolog*, 2022, 1(38): 15-23.
- [14] 徐澈,赖爱鸾. 子宫内膜癌的分子病理学机制与研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(2): 140-142.
- [15] FANG X, WANG H, ZHUO Z, et al. miR-141-3p inhibits the activation of astrocytes and the release of inflammatory cytokines in bacterial meningitis through down-regulating HMGB1 [J]. *Brain Res*, 2021, 56(1770): 147611.
- [16] LI J H, ZHANG Z, DU M Z, et al. microRNA-141-3p fosters the growth, invasion, and tumorigenesis of cervical cancer cells by targeting FOXA2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 68(657): 23-30.
- [17] DONG S, MA M, LI M, et al. LncRNA MEG3 regulates breast cancer proliferation and apoptosis through miR-141-3p/RBMS3 axis [J]. *Genomics*, 2021, 113(4): 1689-1704.
- [18] DONG P, XIONG Y, YUE J, et al. Long noncoding RNA NEAT1 drives aggressive endometrial cancer progression via miR-361-regulated networks involving STAT3 and tumor microenvironment-related genes [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 295-302.
- [19] LI M, HUANG H, CHENG F, et al. miR-141-3p promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma by targeting NME1 [J]. *Adv Med Sci*, 2020, 65(2): 252-258.
- [20] BARDECK N, PALUSCHINSKI M, CASTOLDI M, et al. Swelling-induced upregulation of miR-141-3p inhibits hepatocyte proliferation [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(4): 1004-1010.
- [21] YANG L J, GAO L, GUO Y N, et al. Upregulation of microRNA miR-141-3p and its prospective targets in endometrial carcinoma: a comprehensive study [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2941-2956.
- [22] LI J Z, LI J, WANG H Q, et al. MiR-141-3p promotes prostate cancer cell proliferation through inhibiting kruppel-like factor-9 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 1381-1386. (下转第 300 页)

[2] 韩冰,赵倩,海盼盼,等.卡铂腹腔化疗在晚期卵巢癌患者中的应用研究[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):269-271.

[3] 罗志凌,唐菲,张邢,等.磁共振成像检查联合血清 HE4、TK1、CA199 检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3115-3119.

[4] TIAN C, SONG W, TIAN X, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(5):12917-12925.

[5] NG H H, SHEN M, SAMUEL C S, et al. Relaxin and extracellular matrix remodeling: mechanisms and signaling pathways[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(1):59-65.

[6] GKROZOU F, PAPPAS C, TSONIS O, et al. Relaxin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer-a prospective study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 260(9):99-104.

[7] HAN Y, WANG X. The emerging roles of KPNA2 in cancer[J]. Life Sci, 2020, 241(8):1171-1184.

[8] 周赢,韩旭. KPNA2 与上皮性卵巢癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16):3216-3220.

[9] 周琦,吴小华,刘继红,等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7):739-749.

[10] BONIFÁCIO V. Ovarian cancer biomarkers: moving forward in early detection[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1219(1):355-363.

[11] 廖慧妍,肖静. 上皮性卵巢癌生化复发的判定、随访及治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(14):2714-2719.

[12] 毛爱荣,袁晓雁,程芳,等. HE4、CA125 及 CEA 在卵巢癌中的表达及与病理特征、预后的关系研究[J]. 罕见疾病杂志, 2022, 29(4):45-47.

[13] ZHU Z, GAO J, LIU Z, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for predicting the survival of stage I – III gastric cancer patients with a MGC component[J]. Biomed Res Int, 2021, 20(21):9678-9683.

[14] 刘检,李敏,陆明洋,等. 卵巢癌患者血液 NLR, CA125, HE4 水平联合检测的实验诊断和预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5):28-32.

[15] THANASUPAWAT T, GLOGOWSKA A, NIVEDITA-KRISHNAN S, et al. Emerging roles for the relaxin/RXFP1 system in cancer therapy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(6):85-93.

[16] SUN Y, LI W, LI X, et al. Oncogenic role of karyopherin $\alpha 2$ (KPNA2) in human tumors: a pan-cancer analysis[J]. Comput Biol Med, 2021, 139(4):1049-1055.

[17] 朱连成,高健,胡珍华,等. 人附睾蛋白 4 和 Lewis y 抗原在上皮性卵巢癌组织中的表达及其与化疗耐药和预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(22):4048-4052.

[18] WANG N, LI C, YANG Y, et al. The use of platelet/lymphocyte ratio and cancer antigen 125 combined with magnetic resonance diffusion-weighted imaging in diagnosis of recurrent ovarian cancer and neuropathic pain[J]. World Neurosurg, 2021, 149(8):502-510.

[19] XIONG F, CAO Y Y, GUO X P, et al. Improved ADM penetration distance and therapeutic efficiency in a rabbit VX2 liver cancer model by relaxin infusion combined with transcatheter chemoembolization through hepatic artery [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(9):3379-3388.

[20] HONG J, YUN C O. Relaxin gene therapy: a promising new treatment option for various diseases with aberrant fibrosis or irregular angiogenesis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 487(12):80-84.

[21] HUANG L, ZHOU Y, CAO X P, et al. KPNA2 promotes migration and invasion in epithelial ovarian cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via Akt/GSK-3 β /Snail activation[J]. J Cancer, 2018, 9(1):157-165.

[22] TAKADA T, TSUTSUMI S, TAKAHASHI R, et al. KPNA2 over-expression is a potential marker of prognosis and therapeutic sensitivity in colorectal cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(2):213-217.

[23] HU J, JIAO X, ZHU L, et al. Establishment and verification of the nomogram that predicts the 3-year recurrence risk of epithelial ovarian carcinoma [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):938-945.

(收稿日期:2023-05-19 修回日期:2023-10-16)

(上接第 294 页)

[23] LU X, JING L, LIU S, et al. miR-149-3p is a potential prognosis biomarker and correlated with immune infiltrates in uterine corpus endometrial carcinoma[J]. Int J Endocrinol, 2022, 15(2022):5006123.

[24] ZHOU L, XU X L. Long non-coding RNA ARAP1-AS1 facilitates the progression of cervical cancer by regulating miR-149-3p and POU2F2[J]. Pathobiology, 2021, 88(4):301-312.

[25] BELLAZZO A, DI MININ G, VALENTINO E, et al. Cell-autonomous and cell non-autonomous downregulation of tumor suppressor DAB2IP by microRNA-149-3p promotes aggressiveness of cancer cells[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(7):1224-1238.

[26] LIU D, QIU M, JIANG L, et al. Long noncoding RNA HOXB-AS1 is upregulated in endometrial carcinoma and sponged miR-149-3p to upregulate Wnt10b[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(1):1533033820967462.

(收稿日期:2023-06-01 修回日期:2023-11-30)