

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.007

肿瘤防治专题

TOP2A 联合 miR-21 检测在宫颈癌病情及预后评估中的价值

万晶晶,姚莉,李梦琳,甘艳玲,汪晶



基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(WJ2019A265)

作者单位:430000 武汉,武汉市第三医院产科(万晶晶、姚莉、李梦琳、甘艳玲);430060 武汉大学人民医院妇产科(汪晶)

通信作者:汪晶, E-mail: kivi2008@163.com

【摘要】 目的 分析拓扑异构酶 II α (TOP2A) 联合 miR-21 检测在宫颈癌病情及预后评估中的价值。方法 选择 2015 年 1 月—2016 年 12 月武汉市第三医院和武汉大学人民医院妇产科诊治的宫颈癌患者(CVC 组)80 例及宫颈良性疾病患者(CON 组)45 例为研究对象,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 CVC 组和 CON 组宫颈组织中 TOP2A 及 miR-21 表达,比较 CVC 组不同临床病理因素中肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达的差异;分析 TOP2A、miR-21 表达与生存期的关系。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TOP2A 及 miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良的价值;多因素 Logistic 回归分析宫颈癌死亡的危险因素。**结果** CVC 组患者肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达均显著高于癌旁组织及 CON 组($F/P=83.181/<0.001,106.861/<0.001$)。分化程度低分化、组织学分级 G3、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移及 FIGO 分期 III + IV 期患者 TOP2A 及 miR-21 表达高于分化程度中—高分化、组织学分级 G1 + G2、肌层浸润深度 $<1/2$ 、无淋巴结转移及 I + II 期患者(TOP2A: $t/P=15.341/<0.001,9.687/<0.001,18.459/<0.001,9.812/<0.001,21.722/<0.001$;miR-21: $t/P=9.052/<0.001,10.441/<0.001,17.391/<0.001,8.457/<0.001,18.236/<0.001$)。CVC 组宫颈癌 TOP2A ≥ 1.82 且 miR-21 ≥ 1.36 患者中位生存期低于 TOP2A <1.82 或 miR-21 <1.36 患者(Logrank = 8.645, $P=0.003$)。TOP2A、miR-21 及二者联合预测宫颈癌 1 年预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.815、0.831、0.927,二者联合的 AUC 最大($Z/P=2.542/0.018,2.218/0.021$)。分化程度低分化、组织学分级 G3、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移、FIGO 分期 III + IV 期、TOP2A 表达 ≥ 1.82 、miR-21 表达 ≥ 1.36 为宫颈癌死亡的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.978(1.134 \sim 5.792), 2.085(1.027 \sim 5.092), 2.252(1.131 \sim 4.877), 3.425(1.361 \sim 5.082), 4.297(1.245 \sim 6.138), 2.654(1.189 \sim 6.712), 2.512(1.182 \sim 5.956)$]。**结论** 宫颈癌患者肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达显著升高,与分化程度、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移、FIGO 分期相关,可作为宫颈癌病情及预后评估的标志物。TOP2A 联合 miR-21 检测可显著提高预测宫颈癌预后不良的价值。

【关键词】 宫颈癌;拓扑异构酶 II α ;miR-21;病情;预后;临床价值**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A

The value of TOP2A combined with miR-21 detection in evaluating the condition and prognosis of cervical cancer

Wan Jingjing*, Yao Li, Li Menglin, Gan Yanling, Wang Jing. * Department of Obstetrics, Wuhan Third Hospital, Hubei Province, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Wang Jing, E-mail: kivi2008@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (WJ2019A265)

【Abstract】 **Objective** To analyze the value of Topoisomerase II α (TOP2A) combined with miR-21 detection in evaluating the condition and prognosis of cervical cancer. **Methods** Eighty cervical cancer patients (CVC group) and 45 cervical benign disease patients (CON group) who were diagnosed and treated in the Obstetrics and Gynecology Department of Wuhan Third Hospital and Wuhan University People's Hospital from January 2015 to December 2016 were selected as the research subjects. Real time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of TOP2A and miR-21 in cervical tissues of the CVC group and CON group, and to compare the differences in tumor tissue TOP2A and miR-21 expression in different clinical and pathological factors in the CVC group. Analyze the relationship between TOP2A, miR-21 expression and survival. The value of using ROC curves to analyze TOP2A and miR-21 in predicting 1-year poor prognosis of cervical cancer; Multivariate logistic regression analysis of risk factors for cervical cancer death. **Results** The

expression of TOP2A and miR-21 in tumor tissues of patients in the CVC group was significantly higher than that in adjacent cancer tissues and the CON group ($F/P=83.181/ <0.001, 106.861/ <0.001$). The expression of TOP2A and miR-21 in patients with low differentiation, histological grade G3, depth of muscle infiltration $\geq 1/2$, lymph node metastasis, and stage III + IV was significantly higher than that in patients with medium to high differentiation, histological grade G1 + G2, and depth of muscle infiltration $<1/2$ Patients without lymph node metastasis and stage I + II (TOP2A: $t/P=15.341/ <0.001, 9.687/ <0.001, 18.459/ <0.001, 9.812/ <0.001, 21.722/ <0.001$; miR-21: $t/P=9.052/ <0.001, 10.441/ <0.001, 17.391/ <0.001, 8.457/ <0.001, 18.236/ <0.001$). The median survival of patients with cervical cancer TOP2A ≥ 1.82 and miR-21 ≥ 1.36 in the CVC group was lower than that of patients with TOP2A <1.82 or miR-21 <1.36 (Log rank = 8.645, $P=0.003$). The area under the curve (AUC) of TOP2A, miR-21, and their combination for predicting 1-year poor prognosis of cervical cancer were 0.815, 0.831, and 0.927, respectively. The combination of the two had the highest AUC ($Z/P=2.542/0.018, 2.218/0.021$). Low differentiation, histological grade G3, depth of muscle infiltration $\geq 1/2$, lymph node metastasis, FIGO stage III + IV, TOP2A expression ≥ 1.82 , miR-21 expression ≥ 1.36 are independent risk factors for cervical cancer death [$OR(95\% CI)=1.978 (1.134 - 5.792), 2.085 (1.027 - 5.092), 2.252 (1.131 - 4.877), 3.425 (1.361 - 5.082), 4.297 (1.245 - 6.138), 2.654 (1.189 - 6.712), 2.512 (1.182 - 5.956)$]. **Conclusion**

The expression of TOP2A and miR-21 in tumor tissue of cervical cancer patients is significantly increased, which is related to the degree of differentiation, histological grading, depth of muscle invasion, lymph node metastasis, and FIGO staging. It can be used as a biomarker for evaluating the condition and prognosis of cervical cancer. The combination of TOP2A and miR-21 detection can significantly improve the predictive value of poor prognosis in cervical cancer.

【 Key words 】 Cervical cancer; Topoisomerase II α ; Micro RNA-21; Disease condition; Prognosis; Clinical value

宫颈癌(cervical cancer)的发病机制与癌基因及微小RNA(miRNA)等表达异常有关,越来越多的研究证实癌基因与miRNA可作为宫颈癌病情及预后评估的标志物,其敏感度及特异度高于传统的肿瘤标志物及FIGO分期^[1-2]。拓扑异构酶II α (topoisomerase II α , TOP2A)在DNA分裂、修复重组、转录等过程中具有调节DNA拓扑结构功能,研究发现宫颈癌患者TOP2A表达显著升高且与临床病理因素相关^[3]。miR-21具有调控肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭等恶性生物学行为,研究发现miR-21在宫颈癌中表达显著升高^[4]。目前TOP2A及miR-21在宫颈癌病情及预后评估中的临床价值尚无相关研究。因此,现分析TOP2A联合miR-21在宫颈癌病情及预后评估中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集2015年1月—2016年12月武汉市第三医院和武汉大学人民医院妇产科诊治的宫颈癌患者80例为CVC组,另选择同期宫颈良性疾病(包括宫颈息肉、慢性宫颈炎等)患者45例为对照组(CON组)。2组患者在年龄、病程、卡氏评分、体质量指数(BMI)、高血压、糖尿病、家族史、宫颈炎、HPV感染等方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性,见表1,本研究经医院医学伦理委员会审核批准(2015011),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经影像学、宫颈活检或手术病理组织学检查确诊;②首次诊治,既往

表1 CVC组与CON组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between CVC group and CON group patients

项 目	CON组 (n=45)	CVC组 (n=80)	χ^2/t 值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.31 \pm 7.72	58.14 \pm 7.53	0.120	0.905
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	0.52 \pm 0.16	0.54 \pm 0.15	0.699	0.486
卡氏评分($\bar{x} \pm s$, 分)	94.27 \pm 5.33	94.19 \pm 5.24	0.081	0.935
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.19 \pm 4.74	24.25 \pm 4.63	0.069	0.945
高血压[例(%)]	20(44.44)	29(36.25)	0.504	0.478
糖尿病[例(%)]	9(20.00)	18(22.50)	0.009	0.921
家族史[例(%)]	6(13.33)	11(13.75)	0.043	0.836
宫颈炎[例(%)]	40(88.89)	68(85.00)	0.114	0.730
HPV感染[例(%)]	34(75.56)	60(75.00)	0.022	0.883

无宫颈癌病史且未行手术、放疗、化疗及靶向药物等治疗;③卡氏评分 ≥ 70 分,预计生存期 ≥ 3 个月,临床资料完整。(2)排除标准:合并其他肿瘤、严重心脑血管病及子宫继发性良恶性肿瘤、精神神经疾病等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-21、TOP2A表达检测:CVC组患者取肿瘤组织及癌旁组织,CON组患者取宫颈组织。采用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)法检测宫颈癌肿瘤组织、癌旁组织、宫颈组织miR-21及TOP2A表达,其中miR-21上游引物序列为5'-GCTTATCAGACTGATGTTG-3',下游引物序列为5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3';TOP2A上游引物序列为5'-CTAGTTAATGCTGCGGACAACA-3',下游引物序列为5'-CATTTGACCCACCTGTCACTT-3'。提取

各组组织总 RNA 纯化并定量, 逆转录成 cDNA 后行 PCR 扩增(大连宝生物工程公司), 反应体系为 25 μ l, 反应条件为: 45 $^{\circ}$ C 孵育 15 min, 95 $^{\circ}$ C 预变性 1 min; 55 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 68 $^{\circ}$ C 延伸扩增 1 min, 30 个循环, 最后一轮 72 $^{\circ}$ C 反应 5 min。TOP2A 选择 GAPDH 为内参, miR-21 选择 U6 为内参, 分别采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 TOP2A、miR-21 相对表达量。qRT-PCR 相关试剂购自大连宝生物工程公司, PCR 仪器购自美国 ABI 公司(型号 HT9700)。

1.3.2 预后随访: CVC 组宫颈癌患者每 3 个月电话或门诊随访 1 次, 内容包括: 生存质量、肿瘤标志物、治疗状况及生存状况。随访时间至 2023 年 4 月(随访终点)。统计患者 1 年预后(死亡、复发、进展、继发严重并发症定义为预后不良)、总生存期及预后终点事件(死亡或存活)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据的处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TOP2A 及 miR-21 预测宫颈癌患者 1 年预后不良的效能; 多因素 Logistic 回归分析宫颈癌死亡的危险因素; Kaplan-Meier 法分析 TOP2A 及 miR-21 表达与生存期的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TOP2A 及 miR-21 表达比较 CVC 组患者肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达均显著高于癌旁组织及 CON 组(*P* < 0.01)。癌旁组织与 CON 组 TOP2A 及

miR-21 表达差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 CON 组和 CVC 组 TOP2A 及 miR-21 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of TOP2A and miR-21 expression between CON group and CVC group

组别	例数	TOP2A 表达	miR-21 表达
CON 组	45	1.12 \pm 0.29	0.72 \pm 0.31
癌旁组织	80	1.14 \pm 0.35	0.73 \pm 0.28
肿瘤组织	80	1.82 \pm 0.43	1.36 \pm 0.32
<i>F</i> 值		83.181	106.861
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 TOP2A 及 miR-21 表达在不同临床/病理因素中差异比较 CVC 组肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达在年龄、HPV 感染及病理类型方面比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 分化程度低分化、组织学分级 G3、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移及 III + IV 期患者 TOP2A 及 miR-21 表达显著高于分化程度中—高分化、组织学分级 G1 + G2、肌层浸润深度 < 1/2、无淋巴结转移及 I + II 期患者(*P* < 0.05), 见表 3。

2.3 预后情况 CVC 组宫颈癌患者随访至终点(2023 年 4 月)死亡 52 例, 存活 28 例; 疾病进展(包括复发)56 例; 继发直肠阴道漏 12 例、膀胱阴道漏 9 例、IV 度骨髓抑制 25 例、IV 度肝肾功能损伤 21 例。

2.4 TOP2A、miR-21 与宫颈癌生存期关系 CVC 组宫颈癌 TOP2A ≥ 1.82 且 miR-21 ≥ 1.36 患者中位生存期(31.4 \pm 5.5)个月低于 TOP2A < 1.82 或 miR-21 < 1.36 患者(39.6 \pm 6.2)个月(Logrank = 8.645, *P* = 0.003)。

表 3 宫颈癌肿瘤组织 TOP2A 及 miR-21 表达与临床病理因素的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Relationship between the expression of TOP2A and miR-21 in cervical cancer tumor tissue and clinical pathological factors

项目	例数	TOP2A 表达	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-21 表达	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
年龄	≥ 60 岁	35	1.91 \pm 0.52	1.193	0.237	1.42 \pm 0.41	1.324	0.208
	< 60 岁	45	1.79 \pm 0.38			1.28 \pm 0.36		
HPV 感染	有	60	1.82 \pm 0.39	0.094	0.926	1.27 \pm 0.42	1.313	0.193
	无	20	1.84 \pm 0.42			1.41 \pm 0.39		
病理类型	鳞癌	62	1.81 \pm 0.51	0.148	0.882	1.31 \pm 0.32	0.765	0.446
	其他	18	1.83 \pm 0.48			1.38 \pm 0.41		
分化程度	中—高分化	50	1.15 \pm 0.24	15.341	<0.001	0.94 \pm 0.23	9.052	<0.001
	低分化	30	2.46 \pm 0.52			1.65 \pm 0.47		
组织学分级	G1 + G2	48	1.25 \pm 0.31	9.687	<0.001	0.87 \pm 0.21	10.441	<0.001
	G3	32	2.24 \pm 0.52			1.73 \pm 0.42		
肌层浸润深度	< 1/2	54	1.18 \pm 0.33	18.459	<0.001	0.84 \pm 0.27	17.391	<0.001
	$\geq 1/2$	26	2.36 \pm 0.57			1.78 \pm 0.51		
淋巴结转移	无	30	1.29 \pm 0.32	9.812	<0.001	0.97 \pm 0.23	8.457	<0.001
	有	50	2.25 \pm 0.44			1.59 \pm 0.43		
FIGO 分期	I + II 期	34	0.98 \pm 0.25	21.722	<0.001	0.71 \pm 0.21	18.236	<0.001
	III + IV 期	46	2.41 \pm 0.54			1.85 \pm 0.46		

2.5 TOP2A 及 miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良效能分析 绘制 TOP2A 及 miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示, TOP2A、miR-21 及二者联合预测宫颈癌 1 年预后不良的 AUC 分别为 0.815、0.831、0.927,二者联合的 AUC 最大 ($Z/P = 2.542/0.018$ 、 $2.218/0.021$),见表 4、图 1。

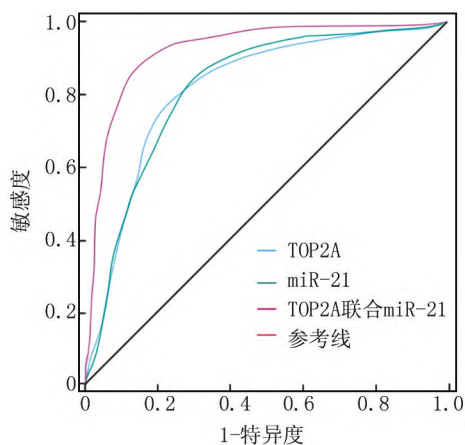


图 1 TOP2A、miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve of TOP2A and miR-21 predicting 1-year poor prognosis in cervical cancer

表 4 TOP2A 及 miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良效能比较
Tab. 4 Comparison of the efficacy of TOP2A and miR-21 in predicting 1-year poor prognosis of cervical cancer

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
TOP2A	1.97	0.815	0.724 ~ 0.988	0.812	0.802	0.614
miR-21	1.52	0.831	0.703 ~ 0.892	0.821	0.817	0.638
二者联合		0.927	0.424 ~ 0.659	0.935	0.947	0.882

2.6 宫颈癌患者死亡危险因素分析 以宫颈癌患者是否死亡为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以表 3 中 $P < 0.05$ 项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,分化程度低分化、组织学分级 G3、肌层浸润深度 $\geq 1/2$ 、有淋巴结转移、FIGO 分期 III + IV 期、TOP2A 表达 ≥ 1.82 、miR-21 表达 ≥ 1.36 为宫颈癌死亡的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

TOP2A 识别 DNA 结构后形成复合物可打断并重新连接 DNA 双链,在 DNA 分裂、修复重组、转录等生理过程中具有调节 DNA 拓扑结构功能^[5]。TOP2A 在肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及上皮间质转化等恶性生物学行为中具有重要作用,在宫颈癌等多种恶性

表 5 宫颈癌患者死亡危险因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Logistic regression analysis of risk factors for death in cervical cancer patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
分化程度低分化	0.682	0.072	4.215	0.039	1.978	1.134 ~ 5.792
组织学分级 G3	0.735	0.101	4.765	0.035	2.085	1.027 ~ 5.092
肌层浸润深度 $\geq 1/2$	0.812	0.145	5.462	0.032	2.252	1.131 ~ 4.877
有淋巴结转移	1.231	0.217	5.518	0.031	3.425	1.361 ~ 5.082
FIGO 分期 III + IV 期	1.458	0.219	5.791	0.027	4.297	1.245 ~ 6.138
TOP2A 表达 ≥ 1.82	0.976	0.162	6.046	0.021	2.654	1.189 ~ 6.712
miR-21 表达 ≥ 1.36	0.921	0.214	7.248	0.013	2.512	1.182 ~ 5.956

肿瘤中表达上调且与其恶性程度及 FIGO 分期相关^[3]。TOP2A 自身或作为其他基因调节靶标参与宫颈癌发生、发展及转归^[6-7]。研究发现 TOP2A 基因可通过靶向调控 PI3K/AKT 等信号通路调控宫颈癌细胞迁移及侵袭^[8]。生物信息学分析发现宫颈癌组织 TOP2A 基因 mRNA 及蛋白表达均显著上调,与宫颈癌恶性程度及 FIGO 分期相关, TOP2A 基因高表达宫颈癌患者预后及生存期差于低表达患者^[9-10]。基于目前的研究进展推测 TOP2A 在宫颈癌病情及预后评估中可能具有重要价值,可作为宫颈癌病情及预后评估的标志物。本研究中,宫颈癌患者肿瘤组织 TOP2A 表达显著高于癌旁组织及宫颈良性疾病患者,证实 TOP2A 基因与宫颈癌发病机制存在关联。本研究进一步研究发现 TOP2A 表达与分化程度、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移、FIGO 分期、生存期及死亡风险密切相关,表明 TOP2A 可作为宫颈癌病情及预后评估的标志物。

miRNA 为内源性非编码单链 RNA,主要是通过降解 mRNA 或抑制蛋白质翻译来调控转录后基因表达,在细胞增殖、凋亡、上皮间质转化等多种生物学过程中发挥重要作用^[11-14]。研究发现,miRNA 表达异常与宫颈癌发生与发展有关,宫颈癌患者可检测到 miRNA 表达异常,在宫颈癌病情及预后评估、临床诊疗中具有重要作用^[15-16]。miR-21 可通过多种机制调控细胞增殖、迁移及侵袭等恶性生物学行为,在多种恶性肿瘤发病机制、病情及预后评估中具有重要价值^[17-20]。研究发现 miR-21 与宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭相关^[21]。miR-21 与局部进展期宫颈癌放疗不敏感相关^[22]。越来越多的研究发现 miR-21 在宫颈癌患者中表达显著升高,且与病情及预后相关^[23-24]。本研究中,宫颈癌患者肿瘤组织 miR-21 表达显著高于癌旁组织及宫颈良性疾病患者,表明 miR-21 与宫颈癌发病机制相关。进一步研究发现 miR-21 表达与分化程度、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移及 FIGO 分期、生存期

及死亡风险密切相关,表明 miR-21 在宫颈癌病情及预后评估中具有重要价值。

目前宫颈癌病情及预后评估常用的方法包括肿瘤标志物、影像学检查及 FIGO 分期等,前者存在敏感度及特异度低等缺点(目前报道的敏感度及特异度均在 0.6~0.8),后者存在受检查者主观因素影响大、可重复性及普适性差等缺点,尤其不适用于无法取得明确病理分期患者,故探讨新型高效安全的基因水平标志物更具有临床价值^[25-26]。随着对宫颈癌发病机制的深入研究及基因检测水平的提高,基因水平的标志物可能在宫颈癌病情及预后评估中具有更高的敏感度及特异度,具有检测快捷方便等优点^[27-28]。本研究中 TOP2A、miR-21 预测宫颈癌 1 年预后不良的 AUC、敏感度及特异度高于目前报道的分化程度、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移及 FIGO 分期,尤其是 TOP2A 联合 miR-21 检测时 AUC、敏感度及特异度显著升高,表明 TOP2A 联合 miR-21 检测在宫颈癌病情及预后评估中的临床价值高于传统的检测指标。

综上所述,宫颈癌患者 TOP2A 及 miR-21 表达显著升高,与分化程度、组织学分级、肌层浸润深度、淋巴结转移、FIGO 分期相关,可作为宫颈癌病情及预后评估的标志物。TOP2A 联合 miR-21 检测可显著提高预测宫颈癌预后不良的敏感度及特异度。值得注意的是,本研究中 TOP2A 及 miR-21 依赖于病理标本的检测仍存在普适性差等缺点,不依赖于病理标本的血清学 TOP2A 及 miR-21 可能更具有临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

万晶晶、甘艳玲:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;姚莉:进行统计学分析;李梦琳:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;汪晶:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写

参考文献

[1] Aftab M, Poojary SS, Seshan V, et al. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10323. DOI: 10. 1038/s41598-021-89388-w.

[2] 张文莉,王彩丽,冯彩霞,等. 宫颈鳞癌组织中 miR-448、KDM2B 表达水平与术后复发的相关性研究[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 350-355. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 004.

[3] Zuberi Z, Mremi A, Chilongola JO, et al. Expression analysis of p16 and TOP2A protein biomarkers in cervical cancer lesions and their correlation with clinico-histopathological characteristics in a referral hospital, Tanzania[J]. *PLoS One*, 2021, 16(10): e0259096. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0259096.

[4] Yang J, Yan Z, Wang Y, et al. Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J].

BMC Cancer, 2021, 21(1): 997. DOI:10. 1186/s12885-021-08743-2.

[5] Uusküla-Reimand L, Wilson MD. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(44): eadd4920. DOI:10. 1126/sciadv. add4920.

[6] Khaled DM, Elshakre ME, Noamaan MA, et al. A computational qsar, molecular docking and in vitro cytotoxicity study of novel thiouracil-based drugs with anticancer activity against human-DNA topoisomerase II[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 23-34. DOI:10. 3390/ijms231911799.

[7] Del Moral-Hernández O, Hernández-Sotelo D, Alarcón-Romero L, et al. TOP2A/MCM2, p16 (INK4a), and cyclin E1 expression in liquid-based cytology: Abiomarkers panel for progression risk of cervical premalignant lesions[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 39-46. DOI: 10. 1186/s12885-020-07740-1.

[8] Wang B, Shen Y, Zou Y, et al. TOP2A promotes cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer via activating the PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(5): 3807-3814. DOI:10. 2147/CMAR. S240577.

[9] Zhao Q, Li H, Zhu L, et al. Bioinformatics analysis shows that TOP2A functions as a key candidate gene in the progression of cervical cancer[J]. *Biomed Rep*, 2020, 13(4): 21-44. DOI: 10. 3892/br. 2020. 1328.

[10] 李瑞,应彦祺,张艺,等. 宫颈癌关键基因及其机制的生物信息学分析[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(6): 134-139. DOI: 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2022. 06. 029.

[11] 赵芳,马德勇,王婷婷,等. 宫颈液基细胞学 p16 及其联合高危 HPV 检测在宫颈癌和癌前病变筛查中的诊断价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4): 390-394, 401. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 04. 010.

[12] 张春瑜,努尔孜燕·力提甫,吾尼其古丽·沙塔尔,等. 长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 16 在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国医药*, 2021, 16(10): 1507-1510. DOI:10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 10. 017.

[13] 苑飞艳,张新民,陈明珠,等. 基于 TCGA 数据筛选潜在的宫颈癌 miRNA 预后标志物[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(12): 81-85, 115. DOI:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2022. 12. 20.

[14] 杨思雨,姜淮芜,姚晖,等. 胃癌患者血清 miR-369、miR-1323 水平及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5): 474-478, 493. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 05. 006.

[15] 葛尧,周源,李鸿博,等. 外泌体及外泌体 miRNA 在宫颈癌中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(9): 1710-1715. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2022. 09. 039.

[16] 黄纪君,陈小华. miRNA 在宫颈癌诊断中的应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(10): 1459-1462. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 10. 027.

[17] 胡立宏,潘雪峰,关佳恒,等. 结直肠癌患者血清 miR-21-5p、miR-377-3p 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路和预后的关系分析[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4): 383-389. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 04. 009.

[18] 张琳琳,黄仲萍,陈樑,等. 彩色超声联合血浆 miR-191、miR-21 测定对上皮性卵巢癌的诊断效能[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(11): 1133-1137. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 11. 012.

- [19] 刘子瑜,熊春秋,黄飞凤,等. 宫颈癌患者血液炎症标志物水平变化及其临床意义[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(10): 985-989. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.18.
- [20] 马焱,尹骏,马尔克亚·卡马力拜克,等. 内质网膜蛋白复合物亚单位 6 调控细胞增殖和凋亡对宫颈癌 HeLa 细胞放射线敏感性的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(10): 1534-1537. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.10.021.
- [21] 刘洋,廖婧,卢又汇,等. miR-21 负向调控宫颈癌 HeLa 细胞株中 hTERT 的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(3): 23-28. DOI:10.12259/j.issn.2095-610X.S20210307.
- [22] 林冬红,何红玉. 中晚期宫颈癌患者放疗前后血清 miR-21 miR-34a 及 miR-200a 的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(10): 1890-1894. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.10.038.
- [23] Liu M, Wang W, Chen H, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 20(2): 2474235. DOI:10.1155/2020/2474235.
- [24] Zamani S, Hosseini SM, Sohrabi A. miR-21 and miR29-a: Potential molecular biomarkers for HPV genotypes and cervical cancer detection[J]. Microna, 2020, 9(4): 271-275. DOI:10.2174/2211536609666191115110015.
- [25] Zamani S, Sohrabi A, Hosseini SM, et al. Deregulation of miR-21 and miR-29a in cervical cancer related to HPV infection[J]. Microna, 2019, 8(2): 110-115. DOI:10.2174/2211536607666181017124349.
- [26] Ruan F, Wang YF, Chai Y. Diagnostic values of miR-21, miR-124, and M-CSF in patients with early cervical cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(10): 33-47. DOI:10.1177/1533033820914983.
- [27] Rotman J, den Otter L, Bleeker M, et al. PD-L1 and PD-L2 expression in cervical cancer: Regulation and biomarker potential[J]. Front Immunol, 2020, 11(7): 596825. DOI:10.3389/fimmu.2020.596825.
- [28] Zhao K, Yi Y, Ma Z, et al. INHBA is a prognostic biomarker and correlated with immune cell infiltration in cervical cancer[J]. Front Genet, 2021, 12(4): 705512. DOI:10.3389/fgene.2021.705512.

(收稿日期: 2023-07-02)

(上接 1044 页)

- [17] 林红霞,刘小平,邓铖. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和长春瑞滨治疗老年人表皮生长因子受体 2 阳性转移性乳腺癌的临床效果[J]. 中国医药, 2022, 17(3): 345-348. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.03.006.
- Lin HX, Liu XP, Deng C. Clinical effect of pertuzumab combined with trastuzumab and vinorelbine on the treatment of elderly human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer[J]. China Medicine, 2022, 17(3): 345-348. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.03.006.
- [18] 刘淑娟,刘梦莹,陈一涛,等. 乳腺癌患者紫杉类药物所致神经病理性疼痛与血清 IL-6 水平的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(11): 1012-1016. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.03.
- Liu SJ, Liu MY, Chen YT, et al. A study on the correlation between serum level of IL-6 and neuropathic pain caused by the treatment of taxanes in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2022, 15(11): 1012-1016. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.03.
- [19] 朱云,吴东娟,马帅军,等. 外周血 PD-1、PD-L1 表达与肾细胞癌骨转移的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(5): 497-501. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.011.
- Zhu Y, Wu DJ, Ma SJ, et al. Correlation analysis between the expression of PD-1 and PD-L1 in peripheral blood and bone metastasis of renal cell carcinoma[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(5): 497-501. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.011.
- [20] Kelekis A, Cornelis FH, Tutton S, et al. Metastatic osseous pain control: Bone ablation and cementoplasty[J]. Semin Intervent Radiol, 2017, 34(4): 328-336. DOI:10.1055/s-0037-1608747.
- [21] 霍斌亮,田有伏,祝旭龙,等. 女性血清 sIL-6R、JAK2、STAT3 水平与乳腺癌发生的关联性[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 576-581. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.005.
- Huo BL, Tian YF, Zhu XL, et al. Correlation between serum sIL-6R, JAK2, STAT3 levels and breast cancer in women[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(6): 576-581. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.005.
- [22] 王亮,黄琰菁,娄娜娜,等. HIF-1 α 参与调控三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞化疗耐药及体内外增殖的机制研究[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 997-1002. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.006.
- Wang L, Huang YJ, Lou NN, et al. HIF-1 α participates in the regulation of triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cell chemotherapy resistance and the mechanism of in vitro and in vivo proliferation[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(10): 997-1002. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.006.
- [23] 王丽娟. 大分割放疗治疗恶性肿瘤骨转移癌痛的效果[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 475-478. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.03.036.
- Wang LJ. The effect of large segment radiotherapy on the treatment of malignant tumor bone metastasis and cancer pain[J]. Journal of Practical Cancer, 2020, 35(3): 475-478. DOI:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.03.036.
- [24] Fernández R, Eppard E, Lehnert W, et al. Evaluation of safety and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DOTA-ZOL for therapy of bone metastases[J]. J Nucl Med, 2021, 62(8): 1126-1132. DOI:10.2967/jnumed.120.255851.
- [25] 辛天星,郑凯文,刘兆喆,等. 化疗联合复方苦参注射液、双膦酸盐治疗中晚期非小细胞肺癌骨转移疼痛临床疗效研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(10): 907-910. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202110009.
- Xin TX, Zheng KW, Liu ZZ, et al. Clinical efficacy of chemotherapy combined with compound sophora flavescens injection and bisphosphonate in the treatment of bone metastasis pain in advanced non-small cell lung cancer[J]. Practical Drugs and Clinical, 2021, 24(10): 907-910. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202110009.
- [26] Bal O, Oksuzoglu B, Dogan M, et al. Long-term outcomes of prolonged bisphosphonates more than 2 years in bone metastatic breast cancer: Risk vs benefit[J]. Ir J Med Sci, 2020, 189(3): 805-810. DOI:10.1007/s11845-019-02120-6.

(收稿日期: 2023-04-26)