

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.007

肿瘤防治专题

miR-143-5p 和 miR-335-5p 在宫颈癌组织中的表达及临床意义

陈菁, 刘岩, 姜文静, 刘羽, 杨晨曦



基金项目: 2023 年度山东省科技创新计划入选项目(SFYXH-2023W025); 山东省医药卫生科技发展计划项目(202205020092)

作者单位: 266042 山东青岛, 康复大学青岛中心医院/青岛市中心医院肿瘤妇科二科(陈菁、刘岩、姜文静); 266034 山东青岛, 青岛市妇女儿童医院产科(刘羽), 生殖医学中心(杨晨曦)

通信作者: 杨晨曦, E-mail: yilua_chen@163.com

【摘要】 目的 分析微小核糖核酸-143-5p(miR-143-5p)和 miR-335-5p 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义。方法 选择 2018 年 7 月—2020 年 6 月康复大学青岛中心医院/青岛市中心医院肿瘤妇科二科手术治疗的宫颈癌患者 120 例, 随访期间失访 5 例, 根据随访结果将患者分为预后良好组 78 例和预后不良组 37 例; 采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测宫颈癌组织及其癌旁组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 的相对表达量; 多因素 Logistic 回归分析影响宫颈癌患者预后的因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的价值。结果 癌组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 水平低于癌旁组织($t/P = 22.710 / < 0.001, 22.950 / < 0.001$); FIGO 分期为 III ~ IV 期、肿瘤中低分化、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 水平低于 FIGO 分期为 I ~ II 期、肿瘤高分化、无淋巴结转移的患者($miR-143-5p: \chi^2/P = 3.041 / 0.003, 3.573 / 0.001, 3.443 / 0.001$; $miR-335-5p: \chi^2/P = 5.769 / < 0.001, 2.890 / 0.005, 2.738 / 0.007$); 预后不良组癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平低于预后良好组($t/P = 3.718 / < 0.001, 3.150 / 0.002$); 预后良好组患者 FIGO 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移比例高于预后不良组($\chi^2/P = 18.261 / < 0.001, 9.635 / 0.002$); FIGO 分期 III ~ IV 期是影响宫颈癌患者预后的危险因素[$OR(95\% CI) = 4.105(1.484 \sim 11.353)$], 而 miR-143-5p 高、miR-335-5p 高是其保护因素[$OR(95\% CI) = 0.196(0.084 \sim 0.458), 0.220(0.088 \sim 0.549)$]; 癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 及二者联合预测宫颈癌患者预后的 AUC 分别为 0.743、0.726、0.879, 二者联合优于各自单独预测价值($Z/P = 2.346 / 0.019, 2.601 / 0.009$)。结论 miR-143-5p、miR-335-5p 在宫颈癌组织中呈下调表达, 二者联合预测宫颈癌患者预后的价值较高。

【关键词】 宫颈癌; 微小核糖核酸-143-5p; 微小核糖核酸-335-5p; 预后**【中图分类号】** R737.33 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of miR-143-5p and miR-335-5p in cervical cancer tissues Chen Jing*, Liu Yan, Jiang Wenjing, Liu Yu, Yang Chenxi. * Department of Oncology and Gynecology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Shandong Province, Qingdao 266042, China

Funding program: 2023 Science and Technology Innovation Plan Selected Project (SFYXH-2023W025); Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan project (202205020092)

Corresponding author: Yang Chenxi, E-mail: yilua_chen@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the expression and clinical significance of microribonucleic acid-143-5p (miR-143-5p) and microribonucleic acid-335-5p (miR-335-5p) in cervical cancer tissues. **Methods** From July 2018 to June 2020, 120 cervical cancer patients treated in our hospital were collected. Due to 5 cases of lost follow-up, a total of 115 cases were included in the statistical calculation; real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) method was applied to detect the relative expression levels of miR-143-5p and miR-335-5p in cervical cancer tissue and its adjacent tissues; multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors affecting the prognosis of cervical cancer patients; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the value of miR-143-5p combined miR-335-5p in predicting the prognosis of cervical cancer patients. **Results** The levels of miR-143-5p and miR-335-5p in cancer tissues were obviously lower than those in adjacent tissues ($t/P = 22.710 / < 0.001, 22.950 / < 0.001$); the levels of miR-143-5p and miR-335-5p in cervical cancer tissues of patients with FIGO staging of stages III - IV, poorly differentiated tumors, and lymph node metastasis were obviously lower

than those of patients with FIGO staging of stages I - II, highly differentiated tumors, and no lymph node metastasis (miR-143-5p: $\chi^2/P=3.041/0.003$, $3.573/0.001$, $3.443/0.001$; miR-335-5p: $\chi^2/P=5.769/<0.001$, $2.890/0.005$, $2.738/0.007$); the levels of miR-143-5p and miR-335-5p in cancer tissues of the poor prognosis group were obviously lower than those of the good prognosis group ($t/P=3.718/<0.001$, $3.150/0.002$); the proportion of patients with FIGO stage I - II and no lymph node metastasis in the good prognosis group was higher than that in the poor prognosis group ($\chi^2/P=18.261/<0.001$, $9.635/0.002$); FIGO stage III - IV was risk factor for cervical cancer patients [$OR(95\%CI)=4.105(1.484-11.353)$], while high levels of miR-143-5p and miR-335-5p were protective factors [$OR(95\%CI)=0.196(0.084-0.458)$, $0.220(0.088-0.549)$]; the AUC of serum miR-143-5p, miR-335-5p and their combination in predicting the prognosis of patients with cervical cancer were 0.743, 0.726 and 0.879, respectively, and the combination of the two was better than their single prediction value ($Z/P=2.346/0.019$, $2.601/0.009$). **Conclusion** MiR-143-5p and miR-335-5p are downregulated in cervical cancer tissue, and the combination of the two has a high value in predicting the prognosis of cervical cancer patients.

[Key words] Cervical cancer; Microribonucleic acid-143-5p; Microribonucleic acid-335-5p; Prognosis

宫颈癌是女性常见癌症之一,具有较高的发病率和病死率^[1]。据报道,全世界每年有超过 50 万的宫颈癌新发病例和约 25 万的死亡病例^[2],严重影响女性生命安全。虽然宫颈癌治疗策略有所进步,患者的生存时间得到延长^[3-4]。但是,宫颈癌在未来几十年仍将严重威胁女性健康。因此,寻找有效的预后生物标志物,是降低宫颈癌患者病死率和不良预后的关键^[5]。微小核糖核酸(miRNA)可通过与靶基因结合沉默其表达。有研究证实,ER 阳性乳腺癌组织中 miR-143-5p 水平显著降低,miR-143-5p 通过靶向高迁移率族蛋白 AT-Hook2(HMGA2)减少乳腺癌细胞增殖,促进细胞凋亡^[6]。另外,miR-335-5p 在胃癌组织和细胞系中下调表达,其可作为肿瘤抑制因子,通过靶向丝裂原活化蛋白激酶 10(MAPK10)抑制胃癌细胞的增殖、迁移,诱导细胞凋亡^[7]。然而,miR-143-5p、miR-335-5p 在宫颈癌中的表达研究鲜少见报道,故而本研究通过检测宫颈癌组织及癌旁正常组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 的相对表达量,分析其对宫颈癌患者的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 7 月—2020 年 6 月康复大学青岛中心医院/青岛市中心医院肿瘤妇科二科手术治疗的宫颈癌患者 120 例,因随访过程中失访 5 例,故有 115 例纳入统计。患者年龄 38 ~ 69 (53.87 ± 10.46) 岁,体质指数(BMI) $19.46 \sim 24.78$ (22.04 ± 2.13) kg/m²。本研究已经获得医院伦理委员会批准(1854692),患者或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符合宫颈癌诊断标准^[8],且为初发病例;②经手术治疗,病理确诊为宫颈癌;③入组前未接受过相关治疗。(2) 排除标准:①伴有其他恶性肿瘤或严重感染性疾病;②生殖系统

其他病变;③不能按时完成长期规律随访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 标本采集:于手术治疗时收集患者癌组织以及相应的癌旁组织(距癌组织 ≥ 3 cm),液氮冷冻处理后保存于 -80°C 备用。

1.3.2 总 RNA 提取及反转录:取癌组织及癌旁组织样本 0.1 g,经超声匀浆,采用北京普利莱基因技术有限公司的 Trizol 总 RNA 提取试剂(R1030)提取组织中总 RNA,并采用青岛精诚仪器仪表有限公司的 Nano-Drop2000 超微量分光光度计检测总 RNA 的浓度。采用北京宝日医生物技术有限公司的 PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser(RR047B)试剂盒,按照说明书操作将总 RNA 反转录为 cDNA,产物 4°C 保存备用。

1.3.3 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR):采用北京艾思普科技有限公司的 7500 型 Thermo 实时荧光定量 PCR 仪以及 GlpBio Technology 的 SYBR Green qPCR Master Mix(GK10002)试剂盒检测组织中 miR-143-5p 和 miR-335-5p 的相对表达量。其中,miR-143-5p、miR-335-5p 和内参基因 U6 的引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成。引物序列如下:miR-143-5p 上游引物:5'-GGTGCAGTGCATCT-3',下游引物:5'-CTCAACTGGTGTCTGGA-3';miR-335-5p 上游引物:5'-GAGTTTGAGACCACAAGCACCTC-3',下游引物:5'-GAGACAGTTTCTCGTTTGC-3';U6 上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应体系如下:上、下游引物各 $2\ \mu\text{l}$,稀释的 cDNA $2\ \mu\text{l}$,SYBR Green 荧光染料 $12.5\ \mu\text{l}$,双蒸水 $1.5\ \mu\text{l}$ 补至总体积 $20\ \mu\text{l}$ 。反应条件如下:95℃ 预变性 1 min,95℃ 变性 30 s,72℃ 退火 30 s,60℃ 延伸 30 s,共计 40 个循环。反应结束采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算组织样本中 miR-143-5p 和 miR-335-5p

的相对表达量。

1.3.4 随访及分组:以门诊复查随访为主,每 6 个月随访 1 次,随访时间 3 年,随访最终截止为 2023 年 6 月。终点事件为宫颈癌复发或死亡或随访时间结束。随访期间失访 5 例,失访率为 4.17% (5/120)。根据随访结果将 115 例宫颈癌患者分为预后良好组 (78 例)和预后不良组 (37 例),其中,宫颈癌复发或死亡定义为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,比较采用配对样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数或率 (%)描述,比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响宫颈癌患者预后的因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的价值,并用 *Z* 检验比较其曲线下面积 (AUC)。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 水平比较 癌组织中 miR-143-5p 水平为 (0.87 ± 0.12)、miR-335-5p 水平为 (0.89 ± 0.11),相应低于癌旁组织的 (1.00 ± 0.10)、(1.01 ± 0.09) (*t* = 22.710, 22.950, *P* 均 < 0.001)。

2.2 癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平在不同临床/病理资料中差异比较 FIGO 分期为 III ~ IV 期、肿瘤中低分化、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 miR-143-5p、miR-335-5p 水平显著低于 FIGO 分期为 I ~ II 期、肿瘤高分化、无淋巴结转移的患者 (*P* < 0.001),见表 1。

2.3 不同预后患者癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平比较 预后不良组患者癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平低于预后良好组 (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 预后不良组与预后良好组宫颈癌患者癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of miR-143-5p and miR-335-5p levels in cervical cancer tissues from patients with poor prognosis and those with good prognosis

组别	例数	miR-143-5p	miR-335-5p
预后良好组	78	0.90 ± 0.13	0.91 ± 0.12
预后不良组	37	0.81 ± 0.10	0.84 ± 0.09
<i>t</i> 值		3.718	3.150
<i>P</i> 值		< 0.001	0.002

2.4 不同预后患者临床资料比较 预后良好组患者 FIGO 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移比例高于预后不良组 (*P* < 0.01),而 2 组患者年龄、绝经情况、肿瘤最大直径、肿瘤分化程度、病理分型比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 3。

2.5 影响宫颈癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以宫颈癌患者预后为因变量(预后良好 = 0,预后不良 = 1),以 FIGO 分期(I ~ II 期 = 0, III ~ IV 期 = 1)、淋巴结转移(无 = 0,有 = 1)、miR-143-5p(实测值)、miR-335-5p(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)。结果显示,FIGO 分期 III ~ IV 期是影响宫颈癌患者预后的危险因素,而 miR-143-5p 高、miR-335-5p 高是其保护因素 (*P* < 0.01),见表 4。

表 1 癌组织 miR-143-5p、miR-335-5p 水平在不同临床/病理资料中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of differences in miR-143-5p and miR-335-5p levels in cancer tissue among different clinical/pathological data

临床资料	例数	miR-143-5p	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	miR-335-5p	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	
年龄(岁)	<55	66	0.88 ± 0.13	0.870	0.386	0.90 ± 0.12	0.947	0.345
	≥55	49	0.86 ± 0.11			0.88 ± 0.10		
绝经情况	是	62	0.85 ± 0.11	1.787	0.077	0.88 ± 0.11	0.972	0.333
	否	53	0.89 ± 0.13			0.90 ± 0.11		
肿瘤最大直径(cm)	<2	68	0.88 ± 0.12	0.879	0.381	0.90 ± 0.12	0.939	0.350
	≥2	47	0.86 ± 0.12			0.88 ± 0.10		
FIGO 分期	I ~ II 期	67	0.90 ± 0.14	3.041	0.003	0.94 ± 0.11	5.769	< 0.001
	III ~ IV 期	48	0.83 ± 0.09			0.82 ± 0.11		
肿瘤分化程度	高分化	56	0.91 ± 0.12	3.573	0.001	0.92 ± 0.13	2.890	0.005
	中低分化	59	0.83 ± 0.12			0.86 ± 0.09		
病理分型	鳞癌	52	0.88 ± 0.13	0.312	0.732	0.88 ± 0.10	0.460	0.633
	腺癌	41	0.86 ± 0.12			0.90 ± 0.12		
	其他	22	0.87 ± 0.10			0.90 ± 0.12		
淋巴结转移	有	42	0.82 ± 0.10	3.443	0.001	0.85 ± 0.10	2.738	0.007
	无	73	0.90 ± 0.13			0.91 ± 0.12		

表 3 预后不良组与预后良好组宫颈癌患者临床资料比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of clinical data between cervical cancer patients with poor prognosis and those with good prognosis

临床资料	例数	预后良好组 (n=78)	预后不良组 (n=37)	χ^2 值	P 值	
年龄(岁)	<55	66	48(61.54)	18(48.65)	1.705	0.192
	≥55	49	30(38.46)	19(51.35)		
绝经情况	是	62	39(50.00)	23(62.16)	1.494	0.222
	否	53	39(50.00)	14(37.84)		
肿瘤最大直径(cm)	<2	68	49(62.82)	19(51.35)	1.366	0.243
	≥2	47	29(37.18)	18(48.65)		
FIGO 分期	I ~ II 期	67	56(71.79)	11(29.73)	18.261	<0.001
	III ~ IV 期	48	22(28.21)	26(70.27)		
肿瘤分化程度	高分化	56	42(53.85)	14(37.84)	2.574	0.109
	中低分化	59	36(46.15)	23(62.16)		
病理分型	鳞癌	52	35(44.87)	17(45.95)	0.322	0.851
	腺癌	41	27(34.62)	14(37.84)		
	其他	22	16(20.51)	6(16.22)		
淋巴结转移	有	42	21(26.92)	21(56.76)	9.635	0.002
	无	73	57(73.08)	16(43.24)		

表 4 影响宫颈癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis affecting the prognosis of cervical cancer patients

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
FIGO 分期高	1.412	0.519	7.404	0.007	4.105	1.484 ~ 11.353
miR-143-5p 高	-1.630	0.433	14.165	<0.001	0.196	0.084 ~ 0.458
miR-335-5p 高	-1.514	0.467	10.512	0.001	0.220	0.088 ~ 0.549

2.6 组织 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的 ROC 曲线分析 绘制组织 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的价值 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示,组织 miR-143-5p、miR-335-5p 及二者联合预测宫颈癌患者预后的 AUC 分别为 0.743、0.726、0.879,二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=2.346/0.019$ 、 $2.601/0.009$),见表 5、图 1。

表 5 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的价值分析

Tab. 5 ROC analysis of miR-143-5p and miR-335-5p in predicting prognosis of cervical cancer patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异性	约登指数
miR-143-5p	<0.857	0.743	0.647 ~ 0.838	0.757	0.718	0.475
miR-335-5p	<0.842	0.726	0.629 ~ 0.823	0.730	0.744	0.474
二者联合		0.879	0.817 ~ 0.940	0.892	0.692	0.584

3 讨论

宫颈癌是女性生殖道最常见的恶性肿瘤,发生于子宫颈部位^[1]。由于高危型人乳头瘤病毒(HPV)持

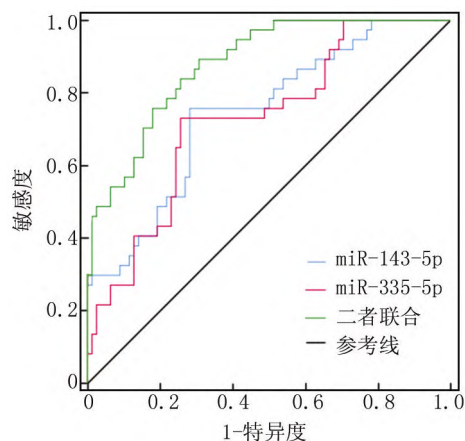


图 1 miR-143-5p、miR-335-5p 预测宫颈癌患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of miR-143-5p and miR-335-5p in predicting prognosis in cervical cancer patients

续感染并表达病毒癌基因 E6 和 E7,导致基因组不稳定性增加、体细胞突变积累、HPV 整合到宿主基因组,从而诱发宫颈癌,故高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的主要危险因素^[9-10]。宫颈癌临床表现差异较大,早期通常无任何症状;但随着病情进展,患者会出现阴道异常排液、异常流血、接触性出血等;随后由于肿瘤压迫等原因,患者也易发生下肢深静脉血栓等并发症,严重威胁患者的生命健康^[11]。因此,寻找有效、及时预测宫颈癌患者预后的生物学标志物十分关键。

miRNA 是一类内生的非编码单链 RNA 分子,在机体中参与转录后基因的表达调控。近年研究发现,miRNA 在多种恶性肿瘤中存在异常表达,发挥促癌作用或抑制癌症进展^[12-13]。miR-143-5p 是 miRNA 家族成员之一,其基因定位于染色体 5q32。miR-143-5p 可作为一种抑癌基因,在恶性肿瘤的发生、发展过程中发挥抑制癌症进展的生物学作用^[14]。Xu 等^[15]研究发现,miR-143-5p 在乳腺癌组织中表达下调,且低水平的 miR-143-5p 与乳腺癌患者不良预后、较短生存期相关。与上述研究结果一致,本研究发现,宫颈癌组织 miR-143-5p 水平显著降低,且预后不良组癌组织 miR-143-5p 较预后良好组低,说明 miR-143-5p 与宫颈癌的发生及预后相关。FIGO 分期是国际妇产科学联合会对妇科肿瘤的分期标准,可用于宫颈癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌等癌症的分期。肿瘤分化程度是指肿瘤细胞的成熟度,一般分化程度越高,代表肿瘤的恶性程度越低,肿瘤的生长速度越慢。淋巴结转移是指肿瘤细胞通过淋巴液向身体其他淋巴结内运动,当肿瘤细胞进入淋巴结后,会导致淋巴结肿大,或伴有疼

痛^[16-17]。本研究中,FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ期、肿瘤中低分化、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 miR-143-5p 水平显著低于 FIGO 分期为Ⅰ~Ⅱ期、肿瘤高分化、无淋巴结转移的患者,说明 miR-143-5p 参与宫颈癌的疾病进展。Shan 等^[18]研究发现,长链非编码 RNA 癌易感基因 20(lncRNA CASC20)可海绵化 miR-143-5p,致使胃癌组织和细胞中 miR-143-5p 表达下降,从而导致上皮间质转化,胃癌细胞增殖、迁移和侵袭增加。本研究发现,FIGO 分期、miR-143-5p 是影响宫颈癌患者预后的因素,说明 FIGO 分期较高,miR-143-5p 水平降低均可增加宫颈癌患者预后不良的风险,分析其原因可能在于,宫颈癌发生时,长链非编码 RNA 海绵化 miR-143-5p,使得 miR-143-5p 水平降低,上皮间质发生转化,促进宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移。

miR-335-5p 基因定位于染色体 7q32,研究发现,其在多种癌症中表达水平较低,过表达可抑制肿瘤的生长和转移^[19-20]。Song 等^[21]研究表明,miR-335-5p 在乳腺癌中下调表达,多配体蛋白聚糖 1(SDC1)上调表达,miR-335-5p 可以通过靶向抑制 SDC1 阻止乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。此外,miR-335-5p 受长链非编码 RNA 前列腺癌相关转录因子 19(PCAT19)的抑制,从而上调 IER2 表达,促进膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭活力,显著抑制细胞凋亡。本研究发现癌组织中 miR-335-5p 水平显著降低,FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ期、肿瘤中低分化、有淋巴结转移的宫颈癌患者癌组织中 miR-335-5p 水平显著低于 FIGO 分期为Ⅰ~Ⅱ期、肿瘤高分化、无淋巴结转移的患者,说明 miR-335-5p 参与宫颈癌的发生,且与宫颈癌的病情进展密切相关,与上述研究结果一致。研究发现,miR-335-5p 在宫颈癌患者癌组织和细胞中下调表达,且与患者不良预后密切相关,可促进宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及上皮间质转化^[22]。本研究中,预后不良组癌组织 miR-335-5p 水平显著低于预后良好组,说明 miR-335-5p 与宫颈癌患者的预后相关。miR-335-5p 是影响宫颈癌患者预后的因素,说明 miR-335-5p 水平的降低可增加宫颈癌患者预后不良的风险,分析其原因可能在于,高危 HPV 持续感染增加癌基因表达,从而促进长链非编码 RNA DANCR 上调表达,竞争性结合 miR-335-5p 后,使 miR-335-5p 对 ROCK1 的抑制作用减弱,ROCK1 进而促进癌细胞增殖、迁移以及上皮间质转化等。

此外,ROC 曲线分析显示 miR-143-5p、miR-335-5p 联合预测宫颈癌患者预后的价值较 miR-143-5p、miR-335-5p 单独预测价值更高,说明 miR-143-5p、

miR-335-5p 联合能够提高宫颈癌患者预后的预测价值,可作为预测宫颈癌患者预后的辅助生物标志物。

综上所述,miR-143-5p、miR-335-5p 在宫颈癌组织中均显著下调表达,二者联合预测宫颈癌患者预后的价值更高。然而,由于本研究是单中心研究,存在样本量较小的缺陷;此外,miR-143-5p、miR-335-5p 在宫颈癌中的影响机制仍未可知,有待今后扩大样本量,并增加基础实验,对其参与宫颈癌疾病进展的作用机制进行深入探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈菁、刘岩:设计研究方案,实施研究过程,文章撰写;姜文静、杨晨曦:病例收集,资料数据整理,文章审核;刘羽:统计学分析,论文修改

参考文献

- [1] Park KJ, Selinger CI, Alvarado-Cabrero I, et al. Dataset for the reporting of carcinoma of the cervix; Recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR) [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2022, 41 (Suppl 1): S64-89. DOI: 10. 1097/PGP. 0000000000000909.
- [2] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri; 2021 update [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155 (Suppl 1): 28-44. DOI: 10. 1002/ijgo. 13865.
- [3] Poddar P, Maheshwari A. Surgery for cervical cancer; Consensus & controversies [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154 (2): 284-292. DOI: 10. 4103/ijmr. IJMR_4240_20.
- [4] 张迪,王雅卓,张蕴霞. 宫颈癌免疫治疗的诊治进展 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24 (6): 657-659. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2023. 06. 025.
- [5] Arip M, Tan LF, Jayaraj R, et al. Exploration of biomarkers for the diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer; a review [J]. *Discov Oncol*, 2022, 13 (1): 91-115. DOI: 10. 1007/s12672-022-00551-9.
- [6] Mansoori B, Kiani S, Mezajin AA, et al. MicroRNA-143-5p suppresses er-positive breast cancer development by targeting oncogenic HMGGA2 [J]. *Clin Breast Cancer*, 2023, 23 (7): e480-490. DOI: 10. 1016/j. clbc. 2023. 07. 011.
- [7] Gao Y, Wang Y, Wang X, et al. miR-335-5p suppresses gastric cancer progression by targeting MAPK10 [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 71-82. DOI: 10. 1186/s12935-020-01684-z.
- [8] 林仲秋,王丽娟,刘龙阳. 国际妇产科联盟 2012 宫颈癌诊治指南解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29 (5): 323-325. DOI: CNKI: SUN: ZGSF. 0. 2013-05-003.
- [9] 门佳国,王震,王丹凝,等. 高危型人乳头瘤病毒与阴道微生态环境相关性的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (12): 1332-1335. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 12. 020.
- [10] Píaa-Sánchez P. Human papillomavirus; Challenges and opportunities for the control of cervical cancer [J]. *Arch Med Res*, 2022, 53 (8): 753-769. DOI: 10. 1016/j. armed. 2022. 11. 009.
- [11] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, et al. Cervical cancer screening; A review [J]. *JAMA*, 2023, 330 (6): 547-558. DOI: 10. 1001/

- jama. 2023. 13174.
- [12] 万晶晶,姚莉,李梦琳,等. TOP2A 联合 miR-21 检测在宫颈癌病情及预后评估中的价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10):1045-1050. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.007.
- [13] Abudoubari S, Bu K, Mei Y, et al. Preliminary study on miRNA in prostate cancer[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):270-291. DOI:10.1186/s12957-023-03151-1.
- [14] Wang W, Zhang Z, Li Y, et al. Down-regulated long non-coding RNA LHFPL3 antisense RNA 1 inhibits the radiotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma via modulating microRNA-143-5p/homeobox A6 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(3):5421-5433. DOI:10.1080/21655979.2021.2024386.
- [15] Xu J, Li X, Zhang P, et al. miR-143-5p suppresses breast cancer progression by targeting the HIF-1 α -related GLUT1 pathway[J]. Oncol Lett, 2022, 23(5):147-158. DOI:10.3892/ol.2022.13268.
- [16] 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.
- [17] 陈韩,杨江怡,陈华,等. 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10):1051-1055. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.008.
- [18] Shan KS, Li WW, Ren W, et al. LncRNA cancer susceptibility 20 regulates the metastasis of human gastric cancer cells via the miR-143-5p/MEMO1 molecular axis[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(16):1656-1670. DOI:10.3748/wjg.v28.i16.1656.
- [19] Suyal G, Pandey P, Saraya A, et al. Tumour suppressor role of microRNA-335-5p in esophageal squamous cell carcinoma by targeting TTK (Mps1)[J]. Exp Mol Pathol, 2022, 124(1):e104738. DOI:10.1016/j.yexmp.2021.104738.
- [20] Qian J, Lei X, Sun Y, et al. Long non-coding RNA SNHG8 enhances triple-negative breast cancer cell proliferation and migration by regulating the miR-335-5p/PYGO2 axis[J]. Biol Direct, 2021, 16(1):13-22. DOI:10.1186/s13062-021-00295-6.
- [21] Song G, Ma Y, Ma Y, et al. miR-335-5p targets SDC1 to regulate the progression of breast cancer[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2022, 32(6):21-31. DOI:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022041813.
- [22] Liang H, Zhang C, Guan H, et al. LncRNA DANCR promotes cervical cancer progression by upregulating ROCK1 via sponging miR-335-5p[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):7266-7278. DOI:10.1002/jcp.27484.

(收稿日期:2024-01-26)

作者·编者·读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 前言** 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 资(材)料与方法** 实验研究论文常写成“材料与方法”,临床研究论文常写成“资料与方法”。
 - 研究对象**:研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。
 - 药品、试剂及仪器、设备**:药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
 - 观察指标与方法**:选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
- 统计学方法** 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或率(%)表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 结果** 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85, P<0.01$ 。
- 讨论** 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中导出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。