

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.006

肿瘤防治专题

PRMT5 和 CDKN2B 在宫颈癌组织的表达及临床意义

胡晓菡, 周强, 孙武, 陈静, 沈瀚, 李强



基金项目: 江苏省医学科研项目(S2020066)

作者单位: 210008 南京大学医学院附属鼓楼医院检验科(胡晓菡、沈瀚), 病理科(周强), 肿瘤科(孙武), 妇产科(陈静、李强)

通信作者: 沈瀚, E-mail: shenhan196608@126.com

【摘要】 目的 研究蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2B (CDKN2B) 在宫颈癌中的表达及临床意义。方法 收集 2019 年 3 月—2020 年 3 月南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科诊治宫颈癌患者 88 例。免疫组织化学法检测宫颈癌和癌旁组织中 PRMT5、CDKN2B 表达; 采用 Spearman 相关分析 PRMT5 与 CDKN2B 表达的相关性; 比较不同临床特征宫颈癌组织中 PRMT5、CDKN2B 表达的差异; Kaplan-Meier 曲线评估 PRMT5、CDKN2B 表达对宫颈癌患者无进展生存预后的影响; 多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者无进展生存预后的影响因素。结果 癌组织中 PRMT5 蛋白阳性率 70.45% (62/88), 高于癌旁组织 6.82% (6/88) ($\chi^2 = 75.155, P < 0.001$)。宫颈癌组织中 CDKN2B 阳性率 22.73% (20/88), 低于癌旁组织 79.55% (71/88) ($\chi^2 = 75.336, P < 0.001$)。宫颈癌中 PRMT5 与 CDKN2B 呈负相关 ($r = -0.734, P < 0.001$)。FIGO I B2 ~ II A 期、有淋巴结转移宫颈癌组织中 PRMT5 阳性率高于 FIGO I A ~ I B1 期、无淋巴结转移者, 而 CDKN2B 阳性率则降低 ($\chi^2/P = 6.359/0.012, 4.606/0.032, 5.205/0.023, 3.893/0.048$)。PRMT5 阳性组 3 年累积无进展生存率 74.19% (46/62), 低于 PRMT5 阴性组 92.31% (24/26) (Log-Rank $\chi^2 = 4.386, P = 0.017$)。CDKN2B 阴性组 3 年累积无进展生存率 75.00% (51/68), 低于 CDKN2B 阳性组 95.00% (19/20) (Log-Rank $\chi^2 = 4.423, P = 0.012$)。FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、合并淋巴结转移、PRMT5 阳性、CDKN2B 阴性是影响宫颈癌患者无进展生存预后的独立危险因素 [OR (95% CI) = 1.407 (1.159 ~ 1.696), 1.464 (1.201 ~ 1.784), 1.614 (1.189 ~ 2.192), 1.595 (1.191 ~ 2.136)]。结论 宫颈癌组织中 PRMT5 表达升高, CDKN2B 表达降低, 两者与宫颈癌患者的不良临床病理特征有关, 是评估宫颈癌预后的标志物。

【关键词】 宫颈癌; 蛋白精氨酸甲基转移酶 5; 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2B; 预后; 肿瘤标志物**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A

The expression and clinical significance of PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer tissue Hu Xiaohan^{*}, Zhou Qiang, Sun Wu, Chen Jing, Shen Han, Li Qiang.^{*} Department of Laboratory, Nanjing University School of Medicine Affiliated Gulou Hospital, Jiangsu Province, Nanjing 210008, China

Funding program: Jiangsu Medical Research Project (S2020066)

Corresponding author: Shen Han, E-mail: shenhan196608@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) and cyclin dependent kinase inhibitor 2B (CDKN2B) in cervical cancer. **Methods** The clinical data of 88 cervical cancer patients who treated in the Department of Obstetrics and Gynecology, Gulou Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine from March 2019 to March 2020 were collected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer and adjacent tissues. The correlation between PRMT5 and CDKN2B expression was analyzed using Spearman correlation analysis. The differences of PRMT5, CDKN2B in cervical cancer tissues with different clinical characteristics were compared. Kaplan-Meier curve was used to evaluate the impact of PRMT5 and CDKN2B expression on the progression free survival prognosis of cervical cancer patients. Multivariate Cox regression analysis was used to analyze factors influencing the progression free survival prognosis of cervical cancer patients. **Results** The positive rate of PRMT5 protein in cancer tissue was 70.45% (62/88), which was higher than 6.82% (6/88) in adjacent tissues ($\chi^2 = 75.155, P = < 0.001$). The positive rate of CDKN2B in cervical cancer tissue was 22.73% (20/88), lower than 79.55% (71/88) in adjacent tissues ($\chi^2 = 75.336, P < 0.001$). There was a significant negative correlation between PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer ($r = -0.734, P < 0.001$). The positive rates of PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer tissues with different FIGO stages and lymph node metastasis were statistically significant ($P < 0.05$). The cumulative 3-year progression free survival rates of the

PRMT5 positive and negative groups were 74.19% (46/62) and 92.31% (24/26), respectively, the cumulative 3-year progression free survival rate of the PRMT5 positive group was lower than that of the PRMT5 negative group (Log Rank $\chi^2 = 4.386$, $P = 0.017$). The 3-year progression free survival rates of the CDKN2B negative and positive groups were 75.00% (51/68) and 95.00% (19/20), respectively, the cumulative 3-year progression free survival rate of the CDKN2B negative group was lower than that of the CDKN2B positive group, and the difference was statistically significant (Log Rank $\chi^2 = 4.423$, $P = 0.012$). FIGO staging I B2 to II A, combined with lymph node metastasis, positive PRMT5, and negative CDKN2B were independent risk factors affecting the progression free prognosis of cervical cancer patients [OR (95% CI) = 1.407 (1.159 - 1.696), 1.464 (1.201 - 1.784), 1.614 (1.189 - 2.192), 1.595 (1.191 - 2.136)]. **Conclusion** The increased expression of PRMT5 and the decreased expression of CDKN2B in cervical cancer tissue are related to the adverse clinical pathological characteristics of cervical cancer patients, and are biomarkers for evaluating the prognosis of cervical cancer.

【Key words】 Cervical cancer; Protein arginine methyltransferase 5; Cyclin dependent kinase inhibitor 2B; Prognosis; Tumor markers

宫颈癌是女性生殖道常见恶性肿瘤,每年新发 60.4 万例^[1]。宫颈癌治疗以手术、放化疗为主,但仍有一部分患者出现肿瘤术后复发和转移^[2]。蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 是蛋白精氨酸甲基转移酶成员,调控 DNA 修复、mRNA 剪接和信号传导等生物学过程^[3]。研究表明,PRMT5 在胃癌、乳腺癌等许多恶性肿瘤中过表达^[4-5],能够转录激活 AKT 等癌基因的表达,促进癌细胞增殖、侵袭和转移。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2B (cyclin dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B) 属于 CDKN2B/p20 家族,能够结合并抑制细胞周期素依赖激酶 4/6 的活性,负调控细胞周期素 D1,抑制细胞增殖,在胃癌、甲状腺癌等多种人类恶性肿瘤中发挥肿瘤抑制的作用^[6-7]。宫颈癌中 PRMT5、CDKN2B 的表达及临床意义尚不明确。本研究分析宫颈癌中 PRMT5、CDKN2B 表达与临床病理特征及预后的关系,探讨两者的临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2019 年 3 月—2020 年 3 月南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科诊治宫颈癌患者 88 例,年龄 29 ~ 79 (58.67 ± 8.36) 岁,病程 3 ~ 21 (8.12 ± 2.37) d; 基础病: 高血压 20 例,糖尿病 7 例,高血脂 12 例; 病理类型: 宫颈鳞癌 55 例,宫颈腺癌 33 例; 参照国际妇产科联盟分期标准 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO 分期) 进行宫颈癌临床分期^[8], I A ~ I B1 期 61 例, I B2 ~ II A 期 27 例; 肿瘤大小: <4 cm 者 62 例, ≥4 cm 者 26 例; 肿瘤浸润深度: <1/2 全层者 60 例, ≥1/2 全层者 28 例; 肿瘤分化程度: 低分化 30 例, 高中分化 58 例; 有淋巴结转移者 24 例, 无淋巴结转移者 64 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (M20220119), 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均接受根治性手术治疗, 术后病理证实为宫颈癌; ②病例资料完整; ③原发性肿瘤且为首次诊治。(2) 排除标准: ①术前有新辅助放化疗; ②未能达到根治性手术标准; ③伴其他恶性肿瘤; ④不能配合随访。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 PRMT5、CDKN2B 检测: 取宫颈癌及癌旁组织 (距肿瘤边缘 > 2 cm), 10% 中性甲醛固定 12 h, 常规石蜡包埋切片 60℃ 烤片 1 h, 二甲苯透明化, 梯度酒精脱水, 柠檬酸盐抗原热修复, 100℃ 10 min, 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 3% 羊血清封闭, PRMT5、CDKN2B 抗体 4℃ 孵育过夜 (兔单克隆 PRMT5、CDKN2B 抗体购自美国 Abcam 公司, 货号 ab151321, ab81278, 稀释比均为 1:200), 二抗室温孵育 1 h, DAB 显色 4 min, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 中性树脂封片, 显微镜下 (DX31, 日本奥林巴斯公司) 观察。染色面积评分: 阳性面积 ≤5% 为 0 分, 6% ~ 25% 为 1 分, 26% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 75% 为 3 分, ≥76% 为 4 分。染色强度评分: 无阳性染色 (0 分), 淡黄色 (1 分), 棕黄色 (2 分)。免疫组化评分为染色面积评分乘以染色强度评分, 0 ~ 2 分为阴性, >2 分为阳性。

1.3.2 随访: 所有患者自治疗结束后以电话及门诊复查方式进行随访。随访时间: 治疗结束后 2 年内 3 ~ 6 个月随访 1 次, 第 3 年每 6 ~ 12 个月随访 1 次。复查内容根据患者实际情况选择腹盆腔 CT 或 MR 等影像学检查和血常规、肝肾功能等实验室检查。记录患者随访期内肿瘤复发转移情况, 患者生存情况等。随访截止时间为 2023 年 4 月 1 日。无进展生存时间定义为自宫颈癌确诊到术后肿瘤复发、转移及患者肿瘤相关死亡的时间。随访终点为患者出现肿瘤进展或随访时间结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数

据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用卡方检验。Spearman 秩相关分析宫颈癌组织中 PRMT5 与 CDKN2B 表达的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,生存曲线比较采用 Log-Rank 法。多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响宫颈癌无进展生存预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PRMT5、CDKN2B 在宫颈癌及癌旁组织表达的比较 PRMT5 棕黄色阳性染色位于细胞浆和细胞膜,CDKN2B棕黄色阳性染色位于细胞核,见图 1。癌组织中 PRMT5 阳性率 70.45% (62/88),高于癌旁组织 6.82% (6/88) ($\chi^2 = 75.155, P < 0.001$)。癌组织中 CDKN2B 阳性率 22.73% (20/88),低于癌旁组织 79.55% (71/88) ($\chi^2 = 75.336, P < 0.001$)。相关性分析发现,宫颈癌中 PRMT5 与 CDKN2B 表达呈显著负相关($r = -0.734, P < 0.001$)。

2.2 PRMT5、CDKN2B 表达在不同临床病理特征中差异比较 FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、有淋巴结转移宫颈癌患者癌组织中 PRMT5 阳性率分别高于 FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、无淋巴结转移患者(P 均 < 0.05)。FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、有淋巴结转移宫颈癌患者癌组织中 CDKN2B 阳性率分别低于 FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、无淋巴结转移患者(P 均 < 0.05) ,见表 1。

2.3 宫颈癌中 PRMT5、CDKN2B 表达与预后的关系 88 例宫颈癌患者随访中,出现肿瘤进展 18 例,3 年无进展生存率为 79.55% (70/88)。PRMT5 阳性和阴性组 3 年无进展生存率分别为 74.19% (46/62) 和 92.31% (24/26),PRMT5 阳性组 3 年累积无进展生存率低于 PRMT5 阴性组($\text{Log-Rank}\chi^2 = 4.386, P =$

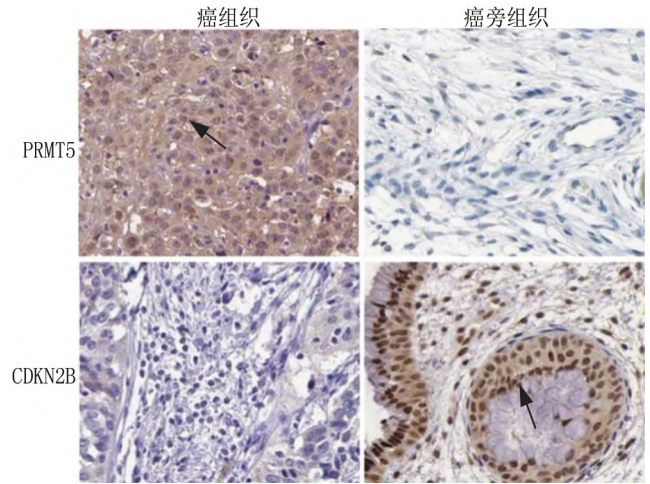


图 1 宫颈癌及癌旁组织中 PRMT5 及 CDKN2B 蛋白表达(免疫组化染色, ×200)

Fig. 1 Expression of PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer and paracancer tissues (immunohistochemical staining , × 200)

0.017)。CDKN2B 阳性及阴性组 3 年无进展生存率分别为 95.00% (19/20) 和 75.00% (51/68),CDKN2B 阴性组 3 年累积无进展生存率低于 CDKN2B 阳性组 ($\text{Log-Rank}\chi^2 = 4.423, P = 0.012$) ,见图 2。

2.4 多因素 Cox 回归分析宫颈癌无进展生存预后影响因素 以是否发生肿瘤进展为因变量(0 = 无,1 = 有),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、合并淋巴结转移、PRMT5 阳性、CDKN2B 阴性是影响宫颈癌患者无进展生存预后的独立危险因素,见表 2。

表 1 不同临床病理特征患者 PRMT5、CDKN2B 表达比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of PRMT5 and CDKN2B expression in patients with different clinicopathological characteristics

参数	例数	PRMT5 阳性	χ^2 值	P 值	CDKN2B 阳性	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<60	35(67.31)	0.605	0.437	13(25.00)	0.374	0.541
	≥60	27(75.00)			7(19.44)		
病理类型	鳞癌	37(67.27)	0.713	0.398	14(25.45)	0.621	0.431
	腺癌	33			25(75.76)		
肿瘤大小(cm)	<4	42(67.74)	0.742	0.389	15(24.19)	0.257	0.612
	≥4	26			20(76.92)		
肿瘤浸润深度	<1/2 全层	39(65.00)	2.695	0.101	16(26.67)	1.666	0.197
	≥1/2 全层	28			23(82.14)		
FIGO 分期	I A ~ I B1 期	38(62.30)	6.359	0.012	18(29.51)	5.205	0.023
	I B2 ~ II A 期	27			24(88.89)		
肿瘤分化程度	高中分化	37(63.79)	3.627	0.057	16(27.59)	2.287	0.130
	低分化	30			25(83.33)		
淋巴结转移	无	41(64.06)	4.606	0.032	18(28.13)	3.893	0.048
	有	24			21(87.50)		

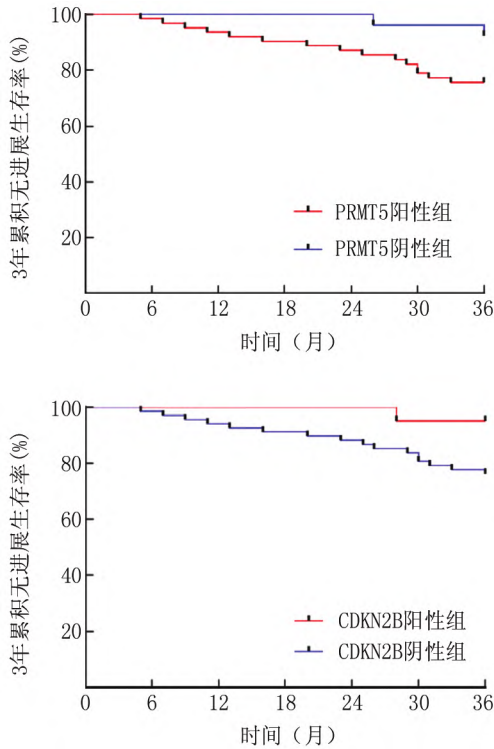


图 2 宫颈癌组织 PRMT5、CDKN2B 表达与宫颈癌患者无进展生存预后的关系

Fig. 2 Relationship between the expression of PRMT5 and CDKN2B in cervical cancer tissue and progression-free survival of patients with cervical cancer

表 2 多因素 Cox 回归分析宫颈癌预后影响因素

Tab. 2 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors of cervical cancer

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
FIGO I B2 ~ II A	0.338	0.097	12.142	<0.001	1.403	1.159 ~ 1.696
淋巴结转移	0.381	0.101	14.230	<0.001	1.464	1.201 ~ 1.784
PRMT5 阳性	0.479	0.156	9.428	<0.001	1.614	1.189 ~ 2.192
CDKN2B 阴性	0.467	0.149	9.823	<0.001	1.595	1.191 ~ 2.136

3 讨论

宫颈癌是我国女性常见的恶性生殖系统肿瘤,每年新发病例达 10.9 万例,约占全球新发病例数的 1/6^[9]。近年来随着宫颈癌早期筛查的普及,宫颈癌的发病人数逐渐增多。宫颈癌的治疗包括根治性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫,但术后仍有 20% ~ 30% 的患者 3 年内出现肿瘤复发转移,且出现肿瘤复发转移后治疗手段有限,患者预后较差^[10]。研究宫颈癌的疾病机制,寻找能够评估患者临床预后的肿瘤标志物,对于术后高危进展患者的术后辅助治疗方式的选择具有重要意义。

PRMT5 属于蛋白质精氨酸甲基化转移酶家族的 9 个成员之一,通过甲基化蛋白精氨酸残基,调控如 RNA 剪接、细胞周期、细胞死亡和代谢信号等通路。研究表明,子宫内膜癌中 PRMT5 能与雌激素受体 α 及类固醇受体共激活因子-1 相互作用,促进细胞周期蛋白 D1、c-Myc 的蛋白表达,增强癌细胞的增殖和迁移能力,并抑制其凋亡^[11]。本研究中,宫颈癌组织 PRMT5 表达升高,与既往学者在宫颈癌组织芯片中报道的结果一致^[12],但该研究选取的患者以高分期和高分级的患者为主,研究群体的代表性存在一定的局限。宫颈癌中 PRMT5 的表达上调与转录调控失常有关。研究发现,宫颈癌中转录因子 Snail 能够结合 PRMT5 基因上调 PRMT5 的表达,进而形成 MTA1 转录抑制复合物,催化组蛋白二甲基化和脱乙酰化,抑制 E-钙黏蛋白的表达,促进肿瘤上皮-间充质转化,导致肿瘤侵袭和转移^[12]。另外,PRMT5 表达与不良临床病理特征有关,提示 PRMT5 促进宫颈癌的肿瘤进展。研究表明,PRMT5 通过组蛋白 H3R2 的对称二甲基化,增强信号转录因子与转录活化因子 1 的转录,促进宫颈癌细胞中程序性死亡因子配体 1 的表达,抑制 T 细胞中干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 和颗粒酶 B 的分泌,促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤恶性进展^[13]。亦有研究报道,PRMT5 还能抑制 E3 泛素连接酶含 F-box/WD 重复序列的蛋白 7 的表达,增加 c-Myc 蛋白的稳定性,促进胰腺腺癌的无氧糖酵解,导致肿瘤的过度增殖^[14]。本研究中,PRMT5 阳性宫颈癌患者无进展生存预后较差,表明 PRMT5 是新的评估宫颈癌患者无进展生存预后的肿瘤标志物。笔者分析,PRMT5 阳性的宫颈癌患者肿瘤往往合并淋巴结转移、较高的 FIGO 分期等高危复发进展的因素,导致术后治疗进展风险增加。另外,PRMT5 还能促进肿瘤耐药性形成,降低术后辅助治疗疗效,导致患者不良预后。Mueller 等^[15]研究表明,PRMT5 的表达能够促进微管调节蛋白 2 的表达,导致肺癌肿瘤细胞对紫杉醇等化疗药物的获得性耐药性的形成^[13]。

CDKN2B 又称为 INK4B,该基因编码蛋白作为细胞周期依赖激酶抑制剂,能与细胞周期蛋白依赖激酶 4 或 6 结合形成复合物,抑制细胞周期依赖激酶的激活,在控制细胞周期 G1 期进展中发挥作用。研究发现,甲状腺癌中 CDKN2B 表达缺失,导致细胞周期依赖性蛋白丝/苏氨酸激酶的激活,促进肿瘤细胞的过度增殖^[16]。本研究中,宫颈癌组织 CDKN2B 表达下调,这与既往学者利用甲基化特异 PCR 在宫颈癌组织中发现 CKDN2B 基因的高甲基化沉默的研究结果一

致^[17],但该研究样本量较小,仅纳入 20 例宫颈癌患者,结果可能存在偏倚。宫颈癌中 CDKN2B 的表达与表观遗传学修饰有关。研究表明,CDKN2B 基因的正常甲基化导致 CDKN2B 表达缺失,增加宫颈癌、卵巢癌等恶性肿瘤发生的易感性^[17-18]。本研究发现,宫颈癌中 CDKN2B 表达与 FIGO 分期、淋巴结转移有关,表明 CDKN2B 促进宫颈癌的恶性进展。Xu 等^[19]报道,胃癌中 E2F 转录因子 1 的表达能够通过诱导组织分化诱导非蛋白质编码 RNA 的转录,促进其与 STAU1 蛋白的结合,降低 CDKN2B mRNA 的稳定性,抑制 CDKN2B 的蛋白表达,导致肿瘤细胞过度增殖。本研究中,CDKN2B 阴性的宫颈癌患者无进展生存预后较差,提示 CDKN2B 是新的评估患者预后的肿瘤标志物。笔者分析,CDKN2B 阴性的宫颈癌肿瘤增殖能力强,FIGO 分期较高,肿瘤容易出现淋巴结转移,术后复发转移风险较高。另外,CDKN2B 阴性的宫颈癌对化疗及靶向治疗存在耐药性,降低术后辅助治疗的有效性,导致肿瘤复发和转移。研究表明,人白血病细胞 KG1a 中 miR-4755-5p 通过靶向抑制 CDKN2B 基因的表达,增强癌细胞对地西他滨等化疗药物治疗的耐药性^[20]。另外,有研究报道,在吉非替尼获得性耐药的肺癌患者中 CDKN2B 表达存在明显的缺失型突变,检测 CDKN2B 基因表达情况有助于评估靶向药物治疗敏感性^[21]。因此,宫颈癌中 CDKN2B 的表达下调促进肿瘤的发生发展,是新的评估宫颈癌患者预后的肿瘤标志物。本研究中,宫颈癌组织 PRMT5 与 CDKN2B 表达呈负相关,提示两者在宫颈癌中存在相互作用的关系。分析其原因,PRMT5 的表达上调能够与果蝇 Zeste 基因增强子 2 相互作用,促进组蛋白 H4R3me2 和 H3R8me2 表达,增加 CDKN2B 基因的启动子区 CpG 的甲基化水平,沉默 CDKN2B 的表达,诱导肿瘤细胞过度增殖^[22-24]。

综上所述,宫颈癌中 PRMT5 表达升高,CDKN2B 表达降低,均与 FIGO 分期、淋巴结转移相关。FIGO 分期 I B2 ~ II A 期、合并淋巴结转移、PRMT5 阳性、CDKN2B 阴性是影响宫颈癌患者无进展生存预后的独立危险因素。临床医师可根据癌组织中 PRMT5、CDKN2B 表达,同时结合传统的 FIGO 分期及淋巴结转移等临床病理特征,对宫颈癌患者的预后进行评估,对于高危复发进展的患者积极诊治和随访,以改善临床预后。本研究也存在局限性,样本量较小,随访时间较短,有待今后设计多中心大样本前瞻性的临床试验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

胡晓茵:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;周强:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;孙武:实施研究过程,资料搜集整理;陈静:实施研究过程,资料搜集整理;沈瀚:进行统计学分析;李强:论文修改

参考文献

- [1] Buskwofe A, David-west G, Clare CA. A review of cervical cancer: Incidence and disparities [J]. J Natl Med Assoc, 2020, 112(2): 229-232. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002.
- [2] 罗学芹. 宫颈癌治疗前后 HPV 感染情况及临床特征与病情复发的关系 [J]. 吉林医学, 2023, 44(4): 977-980. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2023.04.034.
- [3] 张琼, 赵佩, 杨盛, 等. miR-322-5p 通过调控 PRMT5 表达对缺氧复氧诱导大鼠心肌细胞损伤的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3808-3813. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.15.050.
- [4] Liu M, Yao B, Gui T, et al. PRMT5-dependent transcriptional repression of c-Myc target genes promotes gastric cancer progression [J]. Theranostics, 2020, 10(10): 4437-4452. DOI: 10.7150/thno.42047.
- [5] Wu Y, Wang Z, Han L, et al. PRMT5 regulates RNA m6A demethylation for doxorubicin sensitivity in breast cancer [J]. Mol Ther, 2022, 30(7): 2603-2617. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.03.003.
- [6] Chen X, Yu X, Shen E. Overexpression of CDKN2B is involved in poor gastric cancer prognosis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(12): 19825-19831. DOI: 10.1002/jcb.29287.
- [7] Wu Q, He Y, Liu X, et al. Cancer stem cell-like cells-derived exosomal CDKN2B-AS1 stabilizes CDKN2B to promote the growth and metastasis of thyroid cancer via TGF-beta1/Smad2/3 signaling [J]. Exp Cell Res, 2022, 419(1): 1132-1148. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113268.
- [8] Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, et al. 2018 FIGO staging classification for cervical cancer: Added benefits of imaging [J]. RadioGraphics, 2020, 40(6): 1807-1822. DOI: 10.1148/rg.2020200013.
- [9] Zhao Y, Bao H, Ma L, et al. Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: A nationwide, population-based study [J]. BMC Med, 2021, 19(1): 164-173. DOI: 10.1186/s12916-021-02026-0.
- [10] 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.
- [11] Mei S, Ge S, Wang J, et al. PRMT5 promotes progression of endometrioid adenocarcinoma via ERalpha and cell cycle signaling pathways [J]. J Pathol Clin Res, 2021, 7(2): 154-164. DOI: 10.1002/cjp2.194.
- [12] Gao J, Liu R, Feng D, et al. Snail/PRMT5/NuRD complex contributes to DNA hypermethylation in cervical cancer by TET1 inhibition [J]. Cell Death Differ, 2021, 28(9): 2818-2836. DOI: 10.1038/s41418-021-00786-z.
- [13] Jiang Y, Yuan Y, Chen M, et al. PRMT5 disruption drives antitumor immunity in cervical cancer by reprogramming T cell-mediated re-

- sponse and regulating PD-L1 expression [J]. *Theranostics* ,2021 ,11 (18) : 9162-9176. DOI: 10. 7150/tno. 59605.
- [14] Qin Y ,Hu Q ,Xu J ,et al. PRMT5 enhances tumorigenicity and glycolysis in pancreatic cancer via the FBW7/cMyc axis [J]. *Cell Commun Signal* ,2019 ,17 (1) : 30-39. DOI: 10. 1186/s12964-019-0344-4.
- [15] Mueller HS ,Fowler CE ,Dalin S ,et al. Acquired resistance to PRMT5 inhibition induces concomitant collateral sensitivity to paclitaxel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2021 ,118 (34) : 5118-5124. DOI: 10. 1073/pnas. 2024055118.
- [16] 王明政,金妙妙,宋佳璐,等. 过表达 lncRNA HCG18 调控 miR-107/CDKN2B 轴对甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究 [J]. *广东医学* ,2023 ,44 (3) : 312-319. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdlyx. 20224021.
- [17] Banerjee M ,Kulhari K ,Saha TK. Assessment of DNA methylation in p15 ,p16 and E-Cadherin genes as a screening tool for early carcinoma cervix [J]. *Indian J Clin Biochem* ,2020 ,35 (4) : 423-429. DOI: 10. 1007/s12291-019-00837-w.
- [18] Xia L ,Zhang W ,Gao L. Clinical and prognostic effects of CDKN2A , CDKN2B and CDH13 promoter methylation in ovarian cancer: A study using meta-analysis and TCGA data [J]. *Biomarkers* ,2019 ,24 (7) : 700-711. DOI: 10. 1080/1354750X. 2019. 1652685.
- [19] Xu TP ,Wang YF ,Xiong WL ,et al. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis [J]. *Cell Death Dis* ,2017 ,8 (6) : 2837-2846. DOI: 10. 1038/cddis. 2017. 205.
- [20] Lei L ,Wang Y ,Liu R ,et al. Transfer of miR-4755-5p through extracellular vesicles and particles induces decitabine resistance in recipient cells by targeting CDKN2B [J]. *Mol Carcinog* ,2023 ,62 (6) : 743-753. DOI: 10. 1002/mc. 23521.
- [21] Shang Y ,Li X ,Liu W ,et al. Comprehensive genomic profile of Chinese lung cancer patients and mutation characteristics of individuals resistant to icotinib/gefitinib [J]. *Sci Rep* ,2020 ,10 (1) : 20243. DOI: 10. 1038/s41598-020-76791-y.
- [22] 刘艳红,李虎,杨翔,等. 子宫内膜癌组织 lncRNACARLo-5、CDK2、CDKN1A 表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 (11) : 1100-1105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 11. 005.
- [23] 王燕翔,李彧白,王丽伶,等. 宫颈癌患者血清 IL-6、CA125、SCCA 的表达水平及其临床意义 [J]. *疑难病杂志* ,2019 ,18 (5) : 489-492. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 05. 014.
- [24] Yang L ,Ma DW ,Cao YP ,et al. PRMT5 functionally associates with EZH2 to promote colorectal cancer progression through epigenetically repressing CDKN2B expression [J]. *Theranostics* ,2021 ,11 (8) : 3742-3759. DOI: 10. 7150/tno. 53023.

(收稿日期: 2023 - 12 - 10)

(上接 406 页)

- [12] Hu H ,Zhang H ,Xing Y ,et al. The lncRNA THOR interacts with and stabilizes hnRNP D to promote cell proliferation and metastasis in breast cancer [J]. *Oncogene* ,2022 ,41 (49) : 5298-5314. DOI: 10. 1038/s41388-022-02495-4.
- [13] 刘凡,施文瑜,刘益飞,等. 三阴性乳腺癌组织长链非编码 RNA-P21、microRNA-17-3p 的表达及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志* ,2023 ,33 (5) : 16-22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2023. 05. 003.
- [14] Azman AA ,Siok-Fong C ,Rajab NF ,et al. The potential roles of lncRNA TINCR in triple negative breast cancer [J]. *Mol Biol Rep* ,2023 ,50 (9) : 7909-7917. DOI: 10. 1007/s11033-023-08661-5.
- [15] Orak G ,Rezaei HB ,Ameli F ,et al. The expression of lncRNAs CASC2 ,NEAT1 ,LINC00299 in breast cancer tissues and their relationship with the XBP1 splicing rate in Iranian patients during 2014-2019: A cross-sectional study [J]. *Health Sci Rep* ,2023 ,6 (9) : e1552. DOI: 10. 1002/hsr2. 1552.
- [16] Zhang Y ,Zhu M ,Sun Y ,et al. Upregulation of lncRNA CASC2 suppresses cell proliferation and metastasis of breast cancer via inactivation of the TGF-β signaling pathway [J]. *Oncol Res* ,2019 ,27 (3) : 379-387. DOI: 10. 3727/096504018X15199531937158.
- [17] Ghafouri-Fard S ,Sohrabi B ,Hussen BM ,et al. Down-regulation of MEG3 ,PANDA and CASC2 as p53-related lncRNAs in breast cancer [J]. *Breast Dis* ,2022 ,41 (1) : 137-143. DOI: 10. 3233/BD-210069.
- [18] Jordan-Alejandre E ,Campos-Parra AD ,Castro-López DL ,et al. Potential miRNA use as a biomarker: From breast cancer diagnosis to metastasis [J]. *Cells* ,2023 ,12 (4) : 525-542. DOI: 10. 3390/cells12040525.
- [19] 曹琳,尹红,朱静,等. miRNA-24 靶向调控 MEK/ERK 信号通路对乳腺癌转移的作用 [J]. *南昌大学学报: 医学版* ,2023 ,63 (3) : 12-17. DOI: 10. 13764/j. cnki. ncdm. 2023. 03. 003.
- [20] 汪伶俐,田武国,赵健洁,等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21 (10) : 1088-1095. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 10. 016.
- [21] 袁南贵,罗雪平,胡玉萍,等. QPRT、miR-26b-5p 在乳腺癌中表达及其与患者预后的关系 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 (5) : 476-480 ,487. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 009.
- [22] Liu M ,Luo C ,Dong J ,et al. CircRNA_103809 suppresses the proliferation and metastasis of breast cancer cells by sponging microRNA-532-3p (miR-532-3p) [J]. *Front Genet* ,2020 ,11 (1) : 485-496. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 00485.
- [23] Peng Y ,Huang X ,Wang H. lncRNA ACTA2-AS1 predicts malignancy and poor prognosis of triple-negative breast cancer and regulates tumor progression via modulating miR-532-5p [J]. *BMC Mol Cell Biol* ,2022 ,23 (1) : 34-42. DOI: 10. 1186/s12860-022-00432-7.

(收稿日期: 2023 - 09 - 26)