

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201216.1155.004.html\(2020-12-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201216.1155.004.html(2020-12-17))

组织 miRNA 指标在宫颈癌的表达情况及其与病理分型、组织分化的相关性研究*

刘 淼, 乌兰娜, 张晓晓, 李瑞珍

(北京大学深圳医院妇科, 广东深圳 518036)

[摘要] **目的** 探讨组织 miRNA 指标在宫颈癌的表达及与病理分型及组织分化的相关性。**方法** 选取 2016 年 2 月至 2019 年 10 月的 60 例宫颈癌患者作为观察组, 同时选取 60 例健康同龄女性作为对照组。比较两组宫颈组织 miRNA 指标(miR-34a 及 miR-19a)表达水平, 并探讨宫颈癌不同病理分型、组织分化程度及国际妇产科联合会(FIGO)分期与组织 miRNA 指标的相关性。**结果** 观察组 miR-34a 表达水平低于对照组 $[(0.35 \pm 0.05) \text{ vs. } (0.98 \pm 0.12)]$, miR-19a 表达水平高于对照组 $[(3.75 \pm 0.39) \text{ vs. } (1.02 \pm 0.23)]$, 不同病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的 miR-34a 及 miR-19a 表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相关性分析显示, miR-34a 及 miR-19a 与病理分型明显相关, 其中 miR-34a 与组织分化程度呈正相关、与 FIGO 分期呈负相关, miR-19a 与组织分化程度呈负相关、与 FIGO 分期呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 组织 miRNA 指标在宫颈癌呈现异常表达, 其与病理分型、组织分化有相关性。

[关键词] 组织; 微 RNAs; 宫颈肿瘤; 基因表达; 病理分型; 组织分化**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0449-04

Study on the expression of tissue miRNA indicators in cervical cancer and its correlation with pathological typing and tissue differentiation *

LIU Miao, WU Lanna, ZHANG Xiaoxiao, LI Ruizhen

(Department of Gynecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression of tissue miRNA indicators in cervical cancer and its correlation with pathological classification and tissue differentiation. **Methods** Sixty patients with cervical cancer from February 2016 to October 2019 were selected as the observation group, while 60 healthy women of the same age were selected as the control group. The expression levels of miRNA indicators (miR-34a and miR-19a) in cervical tissues were compared between the two groups, and the correlation between different pathological types, tissue differentiation and international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stages of cervical cancer and tissue miRNA indicators was discussed. **Results** The expression level of miR-34a in the observation group was lower than that in the control group $[(0.35 \pm 0.05) \text{ vs. } (0.98 \pm 0.12)]$, and the expression level of miR-19a was higher than that in the control group $[(3.75 \pm 0.39) \text{ vs. } (1.02 \pm 0.23)]$, there were different statistical significant in the expression levels of miR-34a and miR-19a in different pathological types, tissue differentiation levels and FIGO stages ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that miR-34a and miR-19a were significantly correlated with pathological typing. Among them, miR-34a was positively correlated with the degree of tissue differentiation and negatively correlated with FIGO staging, while miR-19a was negatively correlated with the degree of tissue differentiation and positively correlated with FIGO staging ($P < 0.05$). **Conclusion** Tissue miRNA indicators show abnormal expression in cervical cancer, which is related to pathological typing and tissue differentiation.

[Key words] tissues; MicroRNAs; uterine cervical neoplasms; gene expression; pathological classification; tissue differentiation

宫颈癌作为女性发病率极高的一类恶性肿瘤, 其 导致的死亡患者数量较高, 是临床中研究较多的一类

生殖系统肿瘤。宫颈癌早期正确有效的诊治是预后改善的前提,因此找到对于宫颈癌诊断价值较高的指标,尤其是对于病理分型及组织分化等有较高反映意义的指标是临床研究的热点^[1-2]。miRNA 指标作为在恶性肿瘤中研究较多的内容,其在宫颈癌患者病灶组织中的表达多见,同时也是研究差异较大的方面,故认为更为全面的探究需求较高。miR-34a 及 miR-19a 作为在宫颈癌患者中研究较多的 miRNA 指标,其与病理分型及组织分化的关系有待深入探究^[3-5]。因此,本研究就组织 miRNA 指标在宫颈癌患者中的表达情况及其与病理分型、组织分化的相关性进行探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月至 2019 年 10 月本院 60 例宫颈癌患者作为观察组,选取同时期 60 例健康同龄女性作为对照组。纳入标准:(1)年龄 20 岁及以上;(2)对研究知情同意;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他生殖系统疾病者;(2)合并代谢性疾病者;(3)合并多系统器官功能不全者;(4)合并神经系统疾病或损伤者。观察组年龄 26~72 岁,平均(43.9±6.0)岁,其中有生育史 51 例,无生育史 9 例;病理分型:鳞癌 47 例,腺癌 13 例;组织分化程度:高分化 25 例,中分化 20 例,低分化 15 例;国际妇产科联合会(FIGO)分期:I 期 12 例,II 期 18 例,III 期 18 例,IV 期 12 例。对照组年龄 27~73 岁,平均(43.6±6.1)岁,其中有生育史 53 例,无生育史 7 例。两组年龄与生育史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理学委员会审批通过。

1.2 方法

取对照组健康宫颈组织及观察组宫颈癌标本,对采集的标本进行检测和 RNA 提取,使用 TRIzol Reagent(Invitrogen)试剂,按照试剂说明书操作,采用逆转录(RT)-PCR 法进行检测,参照 TaKaRa SYBR PrimeScript miRNA RT-PCR Kit 说明书,将提取的 RNA 逆转录,由罗氏 480 II 荧光定量 PCR 仪完成。U6 作为内参,每个样品设 3 个复孔,根据同一个标本的 CT 值(目标基因和内参基因)计算 ΔCT 值,miRNA 相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 进行计算,统计及比较指标为组织 miR-34a 及 miR-19a。上述检测均由经验丰富者进行操作检测,然后统计及比较两组 miRNA 指标(miR-34a 及 miR-19a)表达水平,同时比较观察组不同病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的检测结果。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,采用 Pseron 及 Spearman 秩进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较

观察组 miR-34a 表达明显低于对照组,miR-19a 表达明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 两组宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	miR-34a	miR-19a
对照组	0.98±0.12	1.02±0.23
观察组	0.35±0.05	3.75±0.39
t	37.538	46.705
P	<0.01	<0.01

2.2 观察组不同病理分型的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较

与鳞癌比较,腺癌 miR-34a 表达水平更低,miR-19a 表达水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 观察组不同病理分型的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	miR-34a	miR-19a
鳞癌	47	0.39±0.05	2.70±0.39
腺癌	13	0.28±0.03	4.30±0.50
t		7.537	12.298
P		<0.01	<0.01

2.3 观察组不同组织分化程度的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较

与高分化比较,低分化 miR-34a 表达水平更低,miR-19a 表达水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 观察组不同组织分化程度的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	miR-34a	miR-19a
高分化	25	0.50±0.07	2.28±0.26
中分化	20	0.36±0.06 ^a	3.53±0.35 ^a
低分化	15	0.25±0.05 ^{ab}	4.41±0.53 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与高分化比较;^b: $P<0.05$,与中分化比较。

2.4 观察组不同 FIGO 分期的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较

与 FIGO 低分期比较, FIGO 高分期 miR-34a 表达水平更低, miR-19a 表达水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 观察组不同 FIGO 分期的宫颈组织 miRNA 指标表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	miR-34a	miR-19a
I 期	12	0.55 ± 0.08	2.10 ± 0.23
II 期	18	0.39 ± 0.06 ^a	3.02 ± 0.33 ^a
III 期	18	0.30 ± 0.05 ^{ab}	3.81 ± 0.36 ^{ab}
IV 期	12	0.22 ± 0.03 ^{abc}	4.63 ± 0.60 ^{abc}

^a: $P < 0.05$, 与 I 期比较; ^b: $P < 0.05$, 与 II 期比较; ^c: $P < 0.05$, 与 III 期比较。

2.5 组织 miRNA 指标与宫颈癌病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的相关性分析

Pseron 相关性分析显示, 组织 miR-34a 及 miR-19a 均与病理分型明显相关 ($P < 0.05$); Spearman 秩相关分析显示, 组织 miR-34a 与组织分化程度呈正相关, 与 FIGO 分期呈负相关, 组织 miR-19a 与组织分化程度呈负相关, 与 FIGO 分期呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 组织 miRNA 指标与宫颈癌病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的相关性分析

项目	miR-34a		miR-19a	
	r	P	r	P
病理分型	-0.871	<0.01	0.911	<0.01
组织分化程度	0.911	<0.01	-0.920	<0.01
FIGO 分期	-0.890	<0.01	0.875	<0.01

3 讨论

宫颈癌作为妇科最为常见的恶性肿瘤, 是临床研究较多的一类疾病, 早期正确诊治是改善预后及降低病死率的重要前提。临床中与恶性肿瘤相关的诊治研究多见, 其中 miR 相关指标是研究较多且较热的一类指标^[6-8], 较多相关指标在宫颈癌中的表达变化研究显示, 其对于疾病的分期等多方面具有较高的反映价值。经证实, miR-34a 及 miR-19a 在宫颈癌患者中的表达波动相对较大, 其中较多研究认为 miR-34a 在下调细胞周期基因中具有较强的作用^[9], 对于使肿瘤细胞停留于 G₀/G₁ 期, 抑制相关蛋白的表达, 其在宫颈癌患者中的表达研究可见, 多呈现降低的趋势^[10-12], 但是其对于不同宫颈癌病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期者中的具体表达变化研究不足, 有待深入探究。miR-19a 则对较多抑癌基因具有抑制作用, 其可对胰岛素样生长因子 2 受体 (IGF2R) 表达起到较大控制作用, 因此其在肿瘤患者中多呈现高表达

状态, 表现为肿瘤细胞抑制作用的减弱, 肿瘤细胞增殖情况增加, 同时其对于 Bcl-2 具有较强的影响作用, 因此在肿瘤患者中的监测意义较高^[13-16]。另外, 临床中关于宫颈癌患者 miR-34a 及 miR-19a 的细致变化研究存在一定差异^[17-18], 故对其表达的细致作用及对病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的反映价值研究均极为必要。

本研究就组织 miRNA 指标在宫颈癌患者中的表达及与病理分型及组织分化的相关性进行探究, 结果显示, 宫颈癌患者的组织 miR-34a 表达明显低于健康者, 组织 miR-19a 表达则明显高于健康者, 说明其在宫颈癌患者中具有一定的价值。同时, 研究显示, 不同病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期者的组织 miR-34a 及 miR-19a 表达差异明显, Pseron 相关性分析显示, 组织 miR-34a 及 miR-19a 均与病理分型明显相关 ($P < 0.05$); Spearman 秩相关分析显示, 组织 miR-34a 与组织分化程度呈正相关, 与 FIGO 分期呈负相关, 组织 miR-19a 与组织分化程度呈负相关, 与 FIGO 分期呈正相关 ($P < 0.05$), 因此肯定了组织 miR-34a 及 miR-19a 与宫颈癌患者病理分型、组织分化程度及 FIGO 分期的相关性, 进一步提升了上述 miR 指标在宫颈癌中的检测意义。分析原因, miR-19a 对于 IGF2R 抑癌活性发挥了减弱作用, 因此肿瘤细胞活性增强, 疾病进展加快, 疾病状态相对较差, 控制效果也即较差。miR-34a 表达降低则导致肿瘤抑制作用减弱, 肿瘤细胞集落及侵袭能力增强, 因此认为其与宫颈癌的上述方面密切相关^[19-21]。

综上所述, 组织 miRNA 指标在宫颈癌患者中呈现异常表达的状态, 且与病理分型及组织分化有密切的相关性, 其在宫颈癌患者中的应用价值较高。

参考文献

- [1] 帕提曼·米吉提, 唐努尔·阿不力米提, 凯丽比努尔·艾尔肯, 等. LncRNA HOTAIR 在宫颈鳞癌组织中的表达及其与 miRNA 表达的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(1): 28-32.
- [2] 王梦漪, 卢宏达, 陈莉, 等. 宫颈癌组织中 miR-216b 与 FOXM1 表达及与临床病理特征的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(35): 86-89.
- [3] 甘露, 刘晓英, 王雯智, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 对宫颈癌 Siha 细胞 microRNA 表达谱的影响[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(9): 1224-1227.
- [4] 李祎博, 邓金桂, 陈晶, 等. 顺铂耐药人宫颈癌

- HeLa 细胞株的建立及其相关耐药微小 RNA 的表达情况[J]. 广西医学, 2017, 39(8): 1198-1202.
- [5] 张星莹, 杨春娜, 于慧, 等. 宫颈感染高危型人乳头瘤病毒后 microRNAs 的表达及其临床意义[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(11): 1022-1024.
- [6] 宋伟国, 王娟, 肖卫华, 等. microRNA 在子宫颈癌发病机制中的作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2018, 15(4): 236-241.
- [7] GRANADOS-LÓPEZ A, RUIZ-CARRILLO J, SERVÍN-GONZÁLEZ L, et al. Use of mature miRNA Strand selection in miRNAs families in cervical cancer development[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 407.
- [8] 丁小星, 杨佩芳, 杨晓月, 等. 微小 RNA 在人乳头瘤病毒感染所致宫颈癌侵袭过程中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(4): 21-25.
- [9] 邓晶, 王敏, 谢环. 宫颈癌患者组织和血液 miR-21 和 miR-34a 表达及诊断意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(6): 566-568.
- [10] 彭程, 黄余良. MicroRNA 在宫颈癌中的诊断和治疗研究进展[J]. 西南军医, 2018, 20(2): 146-150.
- [11] SNOEK B C, VERLAAT W, BABION I, et al. Genome-wide microRNA analysis of HPV-positive self-samples yields novel triage markers for early detection of cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(2): 372-379.
- [12] 匡涌, 王燕, 贾严珍. 经阴道彩超联合血清 miRNA 系列检测对宫颈癌的诊断价值 ROC 曲线分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(8): 1336-1339.
- [13] 汪萍萍, 冯六连. 宫颈癌患者血清 miR-329-3p 和 miR-34a-5p 水平检测及临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(9): 39-42.
- [14] CAUSIN R L, PESSÔA-PEREIRA D, SOUZA K C B, et al. Identification and performance evaluation of housekeeping genes for microRNA expression normalization by reverse transcription-quantitative PCR using liquid-based cervical cytology samples[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4753-4761.
- [15] 马瑶, 刘朝奇, 郑智唯, 等. 超声介导载 miR-34a 脂质微泡对宫颈癌抑制作用的体内实验研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16): 2675-2678, 2683.
- [16] 邹冬玲. microRNA 在宫颈上皮内瘤变恶性转化过程中的作用及分子机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [17] 支亚丽, 张诗蒙, 栗俊杰, 等. 宫颈脱落细胞中 miR-23b, miR-34a 在宫颈癌诊断中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3304-3306.
- [18] 罗宇霖, 吴剑波, 罗茂. 血小板 mRNA 和微小 RNA 转移对血管细胞功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 161-164.
- [19] 苏长青, 李子卓. 非编码微小 RNA 调控网络在肿瘤转移微环境构筑中的作用[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2018, 1(2): 4-8.
- [20] 史佳民, 刘娣, 范理宏. 七种微小 RNA 在良恶性肺结节鉴别诊断中的价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(2): 169-173.
- [21] 王艳红, 段瑞丽. 微小核糖核酸-34a 调节高迁移率族蛋白 B1 对卵巢癌细胞增殖的影响[J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(1): 1-5.

(收稿日期: 2020-05-11 修回日期: 2020-10-08)