【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.07.015

论著 · 临床

宫颈癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达与上皮间质转化及预后的关系研究

孙桂凤, 杨志慧, 殷晓颖, 潘书梅, 殷正进, 曹晓卉, 张缨

基金项目：江苏省卫生健康委科研项目(S2020042)；解放军东部战区总医院临床医疗新技术项目(22LCZLXJS17)
作者单位：210002　南京，东部战区总医院病理科(孙桂凤、杨志慧、潘书梅、殷正进、曹晓卉、张缨)，妇产科(殷晓颖)
通信作者：张缨，E-mail：15056993318@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨宫颈癌(CC)组织中微小 RNA-22-3p(miR-22-3p)、Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3(ERBB3)表达与上皮间质转化(EMT)及预后的关系。**方法**　回顾性选取 2018 年 1 月—2021 年 6 月解放军东部战区总医院妇产科行全子宫切除术或根治性子宫切除术的 CC 患者 154 例为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 CC 癌组织及对应癌旁组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物[N-钙黏蛋白(N-cad)、E-钙黏蛋白(E-cad)、蜗牛家族转录抑制因子 1(SNAI1)、波形蛋白(VIM)]表达；通过在线数据库预测 miR-22-3p 与 ERBB3 的结合位点，Pearson 相关分析 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与 EMT 标志物表达的相关性；根据 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达均值分为高表达亚组与低表达亚组，通过 Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存曲线；多因素 Cox 回归分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 CC 患者预后的关系。**结果**　与癌旁组织比较，CC 癌组织中 miR-22-3p、E-cad mRNA 表达降低，ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达升高(t/P=29.759/<0.001、30.944/<0.001、36.216/<0.001、35.503/<0.001、22.026/<0.001、36.849/<0.001)；miR-22-3p 与 ERBB3 的 3'-非翻译端 36-43 处存在结合位点。CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈负相关(r/P=−0.795/<0.001、−0.744/<0.001、−0.681/<0.001、−0.761/<0.001)，与 E-cad mRNA 表达呈正相关(r/P=0.756/<0.001)。ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关(r/P=0.741/<0.001、0.680/<0.001、0.730/<0.001)，与 E-cad mRNA 表达呈负相关(r/P=−0.768/<0.001)；低分化、国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CC 癌组织中 miR-22-3p 表达低于中高分化、FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移，ERBB3 mRNA 表达高于中高分化、FIGO 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移(miR-22-3p：t/P=2.907/0.004、3.092/0.002、3.485/0.001；ERBB3：t/P=2.891/0.004、3.113/0.002、3.505/0.001)；154 例 CC 患者 3 年无进展生存率为 65.58%(101/154)，高 miR-22-3p 表达患者 3 年无进展生存率高于低 miR-22-3p 表达患者，高 ERBB3 mRNA 表达患者 3 年无进展生存率低于低 ERBB3 mRNA 表达患者(Log-rank χ^2=17.390、16.122，P 均<0.001)；低分化、FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、ERBB3 mRNA≥2.39 为 CC 患者肿瘤进展的独立危险因素[OR(95%CI)=3.500(1.820~6.731)、2.309(1.111~4.798)、4.403(2.224~8.716)、4.237(1.987~9.037)]，miR-22-3p≥1.32 为独立保护因素[OR(95%CI)=0.318(0.157~0.644)]。**结论**　CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达、ERBB3 mRNA 高表达，与不良病理特征、EMT 和预后有关，可能成为评估 CC 患者 EMT 和预后的新型标志物。

【关键词】 宫颈癌；微小 RNA-22-3p；Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3；上皮间质转化；预后
【中图分类号】 R737.33　　【文献标识码】 A

Study on the relationship between miR-22-3p, ERBB3 expression, epithelial-Mesenchymal transition, and prognosis in cervical cancer tissues

*Sun Guifeng**, *Yang Zhihui*, *Yin Xiaoying*, *Pan Shumei*, *Yin Zhengjin*, *Cao Xiaohui*, *Zhang Ying*.*
Department of Pathology, *Chinese PLA Eastern Theater Command General Hospital*, *Jiangsu*, *Nanjing* 210002, *China*
Funding program: *Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission* (*S*2020042); *Clinical Medical New Technology Project of the Eastern Theater Command General Hospital*(22*LCZLXJS*17)
Corresponding author: *Zhang Ying*, *E-mail*: 15056993318@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the relationship between the expression of microRNA-22-3p (miR-22-3p), Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3 (ERBB3), epithelial-mesenchymal transition (EMT), and prognosis in cervical cancer (CC) tissues. **Methods**　A total of 154 CC patients who underwent total or radical hysterectomy at the Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Theater General Hospital, from January 2018 to June 2021 were selected. The expression levels of

中国知网　https://www.cnki.net

miR-22-3p, ERBB3, and EMT markers (N-cadherin, E-cadherin, SNAI1, Vimentin) in CC tissues and matched adjacent normal tissues were detected using real-time quantitative PCR. The binding site of miR-22-3p and ERBB3 was predicted through an online database. Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between the expression of miR-22-3p, ERBB3, and EMT markers in CC tissues. Based on the mean expression levels of miR-22-3p and ERBB3 in CC tissues, patients were divided into high-expression and low-expression groups. Kaplan-Meier survival curves were plotted for progression-free survival based on different miR-22-3p and ERBB3 mRNA expressions. Multivariate Cox regression analysis was performed to evaluate the relationship between miR-22-3p and ERBB3 mRNA expression and prognosis in CC patients. **Results** Compared with adjacent normal tissues, CC tissues showed lower expression of miR-22-3p and E-cad mRNA, but higher expression of ERBB3 mRNA, N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA (*t/P*=−29.759/<0.001,−30.944/<0.001,36.216/<0.001,35.503/<0.001,22.026/<0.001,36.849/<0.001).A binding site between miR-22-3p and ERBB3 was found at the 3' untranslated region (positions 36-43). In CC tissues, miR-22-3p was negatively correlated with ERBB3 mRNA, N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA, but positively correlated with E-cad mRNA (*r/P*=−0.795/<0.001,−0.744/<0.001,−0.681/<0.001,−0.761/<0.001,0.756/<0.001); ERBB3 mRNA was positively correlated with N-cad mRNA, SNAI1 mRNA, and VIM mRNA, and negatively correlated with E-cad mRNA (*r/P*=0.741/<0.001,0.680/<0.001,0.730/<0.001,−0.768/<0.001).Lower expression of miR-22-3p and higher expression of ERBB3 mRNA were observed in poorly differentiated tumors, FIGO stage Ⅲ, and cases with lymph node metastasis compared to moderately/highly differentiated tumors, FIGO stage Ⅰ-Ⅱ, and those without lymph node metastasis (*t/P*=2.907/0.004,3.092/0.002,3.485/0.001,2.891/0.004,3.113/0.002,3.505/0.001).The 3-year progression-free survival rate for the 154 CC patients was 65.58% (101/154). Patients with high miR-22-3p expression had a higher 3-year progression-free survival rate compared to those with low expression, while patients with high ERBB3 mRNA expression had a lower 3-year progression-free survival rate compared to those with low expression (χ^2/P=17.390/<0.001, 16.122/<0.001).Poor differentiation, FIGO stage Ⅲ, lymph node metastasis, and ERBB3 mRNA ≥2.39 were independent risk factors for tumor progression in CC patients, while miR-22-3p ≥1.32 was an independent protective factor[*OR*(95% *CI)*= 3.500 (1.820−6.731), 2.309 (1.111−4.798), 4.403 (2.224−8.716), 4.237 (1.987−9.037), 0.318 (0.157−0.644)]. **Conclusion** Low expression of miR-22-3p and high expression of ERBB3 mRNA in CC tissues are associated with poor pathological features, EMT, and prognosis, and they may serve as novel biomarkers for assessing EMT and prognosis in CC patients.

【Key words】 Cervical cancer; MicroRNA-22-3p; Erb-B2 receptor tyrosine kinase 3; Epithelial-mesenchymal transition; Prognosis

宫颈癌(cervical cancer,CC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,全球每年 CC 新发 66.10 万例,死亡34.82 万例[1]。据统计,2022 年我国 CC 新发 15.07 万例、死亡 5.57 万例,是女性生殖系统恶性肿瘤发病和死亡的首位原因[2]。CC 给女性生命健康构成了严重威胁,寻找能评估 CC 预后的标志物,对于指导 CC 临床诊疗至关重要。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)是 CC 细胞迁移和侵袭的重要机制,是当前抗肿瘤治疗的热点[3]。微小 RNA(microRNA,miRNA)-22-3p 是一种保守 miRNA,能靶向调控多种基因参与乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤进展[4]。研究表明,肝癌中 miR-22-3p 低表达,能靶向发芽受体酪氨酸激酶信号拮抗因子 2 来抑制肝癌细胞 EMT 和迁移、侵袭[5]。Erb-B2 受体酪氨酸激酶 3(Erb-B2 receptor tyrosine kinase,ERBB3)是一种膜结合蛋白,能通过激活一系列信号通路促进肿瘤进展[6]。研究表明,胃癌中 ERBB3 高表达,能激活蛋白激酶 B/血管生成素 2 通路,促进胃癌细胞 EMT 和增殖、迁移[7]。但关于二者在 CC 中的临床意义尚不明确。本研究通过检测 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达与 EMT 及预后的关系,以期为改善 CC 患者预后提供更多依据,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　回顾性选取 2018 年 1 月—2021 年 6 月解放军东部战区总医院妇产科行全子宫切除术或根治性子宫切除术的 CC 患者 154 例,年龄 30～79(60.54±7.63)岁,≥60 岁 88 例,<60 岁 66 例;人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV):阳性 144 例,阴性 10 例;肿瘤直径:>2 cm 80 例,≤2 cm 74 例;分化程度:低分化 59 例,中高分化 95 例;病理类型:鳞癌 124 例,腺癌 30 例;吸烟史 32 例;肿瘤家族史 54 例;国际妇产科联盟(federation international of gynecology and obstetrics,FIGO)分期[8]:Ⅰ～Ⅱ期 97 例,Ⅲ期 57 例;淋巴结转移 51 例。本研究获得医院伦理委员会批准(2021 伦审 023),患者或家属知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①有完整的临床资料;②年龄>18 岁;③初次行手术治疗,术后病理确诊为 CC;④入院前未接受任何抗肿瘤治疗,且能配合

中国知网　https://www.cnki.net

随访。(2)排除标准:①妊娠及哺乳期妇女;②合并其他部位恶性肿瘤;③复发性 CC;④合并严重心、肝、肾等重要脏器损害;⑤伴有其他子宫疾病,如宫颈炎、子宫内膜炎、子宫内膜异位症等;⑥合并除 HPV 外病毒感染,如人免疫缺陷病毒、肝炎病毒等。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物检测:术中收集部分 CC 癌组织及距肿瘤边缘>2 cm 的癌旁正常组织,研磨加入总 RNA 提取试剂(沈阳万类生物科技有限公司,货号:WLA088a)提取组织总 RNA,逆转录(南京赛泓瑞生物科技有限公司,货号:D401)为 cDNA。应用 ABI 9700 实时荧光定量扩增仪和 SYBR Green qPCR Mix 试剂(北京启衡星生物科技有限公司,货号:FS-Q1002/Q1001-S)进行实时荧光定量聚合酶链反应。反应体系:2×SYBR Green Mix 10 μl、cDNA 模板 1 μl、上下游引物各 0.6 μl、ddH$_2$O 补充至 20 μl;反应程序:95℃ 10 min 1 次,95℃ 2 s、60℃ 2 s、70℃ 10 s,共计 40 次。miR-22-3p 以 U6 为内参,ERBB3、N-cad、E-cad、SNAI1、VIM mRNA 以 GAPDH 为内参,引物均由南京诺唯赞生物科技股份有限公司设计合成,见表 1。应用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物[N-钙黏蛋白(N-cadherin,N-cad)、E-钙黏蛋白(E-cadherin,E-cad)、蜗牛家族转录抑制因子 1(snail family transcription repressor 1,SNAI1)、波形蛋白(vimentin,VIM)]相对表达量。

1.3.2　结合位点预测:通过 TargetScan 数据库、StarBase 数据库、miRWalk 数据库等在线数据库预测 miR-22-3p 与 ERBB3 的结合位点。

1.3.3　随访与分组:自 CC 患者入院时进行随访,随访 3 年,截至 2024 年 6 月或肿瘤进展(复发、转移和死亡),记录所有患者 3 年无进展生存率。根据 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 表达均值分为高表达亚组与低表达亚组。

1.4　统计学方法　选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较行 t 检验;Pearson 相关分析 CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与 EMT 标志物表达的相关性;Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存曲线;多因素 Cox 回归分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 CC 患者预后的关系。P<0.05 为差异有统计学意义。

表 1　miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物基因引物序列

Tab. 1　Primer sequences for miR-22-3p, ERBB3 mRNA, and EMT marker genes

基因	上游引物	下游引物
miR-22-3p	5′-CGGGCTGTAAACATC-CTTGAC-3′	5′-GTCGTATCCAGTGCA-GGGTCCG-3′
ERBB3	5′-ACTGGACATCACAGC-AGAATGA-3′	5′-AGAACGTGCAGTTCA-GTCAA-3′
N-cad	5′-TGGTTTGAACGTGGG-GAACT-3′	5′-CAGTTTGAGGGTCTG-CTTTGC-3′
E-cad	5′-GAGCCCAGGCAGCTA-TTTCA-3′	5′-CATCGGTCAGACCAG-AGCAC-3′
SNAI1	5′-CCAGGTGGTCTCCTC-TGA-3′	5′-GCTGTAGCCAAATCG-TTGT-3′
VIM	5′-GCUUUGAGCUACAGG-ACAATT-3′	5′-GCUGCAGGACUCUAA-UCCATT-3′
U6	5′-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3′	5′-AACGCTTCACGAATT-TGCGT-3′
GAPDH	5′-GGACTCATGACCACA-GTCCA-3′	5′-TCAGCTCAGGGATGA-CCTTG-3′

2　结　果

2.1　不同组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 和 EMT 标志物表达比较　与癌旁组织比较,CC 癌组织中 miR-22-3p、E-cad mRNA 表达降低,ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达升高(P<0.01),见表 2。

2.2　CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 与 EMT 标志物表达的相关性　在线数据库预测发现,miR-22-3p 与 ERBB3 的 3′-非翻译端 36-43 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈负相关,与 E-cad mRNA 表达呈正相关(P<0.01);ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关(P<0.01),见表 3。

表 2　CC 癌组织及癌旁组织中 miR-22-3p、ERBB3 和 EMT 标志物表达比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab.2　Comparison of miR-22-3p, ERBB3, and EMT marker expression in CC cancer tissue and adjacent tissues

组　别	例数	miR-22-3p	ERBB3 mRNA	N-cad mRNA	E-cad mRNA	SNAI1 mRNA	VIM mRNA
癌旁组织	154	2.71±0.45	1.08±0.25	1.14±0.17	1.39±0.31	0.83±0.13	1.31±0.21
CC 组织	154	1.32±0.35	2.39±0.35	2.24±0.39	0.63±0.11	1.35±0.25	2.40±0.30
t 值		29.759	36.216	35.503	30.944	22.026	36.849
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

中国知网　https://www.cnki.net

表 3　CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 与 EMT 标志物表达的相关性

Tab.3　Correlation between miR-22-3p, ERBB3 mRNA and EMT marker expression in CC cancer tissue

指　标	miR-22-3p		ERBB3 mRNA	
	r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
miR-22-3p	–	–	−0.795	<0.001
ERBB3 mRNA	−0.795	<0.001	–	–
N-cad mRNA	−0.744	<0.001	0.741	<0.001
E-cad mRNA	0.756	<0.001	−0.768	<0.001
SNAI1 mRNA	−0.681	<0.001	0.680	<0.001
VIM mRNA	−0.761	<0.001	0.730	<0.001

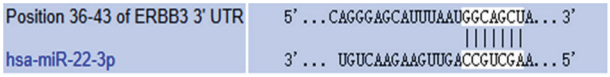

图 1　miR-22-3p 与 ERBB3 的结合位点

Fig.1　The binding sites of miR-22-3p and ERBB3

2.3　CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较　低分化、FIGO 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CC 癌组织中 miR-22-3p 表达低于中高分化、FIGO 分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移，ERBB3 mRNA 表达高于中高分化、FIGO 分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移（*P*<0.01），见表 4。

2.4　CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达与 3 年无进展生存率的关系　随访 3 年，154 例 CC 患者无失访，复发 22 例，转移 13 例，死亡 18 例，3 年无进展生存率为 65.58%（101/154），见图 2。Kaplan-Meier 生存曲线显示，高 miR-22-3p 表达（≥1.32，77 例）患者 3 年无进展生存率 80.52%（62/77）高于低 miR-22-3p 表达患者（<1.32，77 例）的 50.65%（39/77）（Log-rank χ^2=17.390，*P*<0.001）；高 ERBB3 mRNA 表达（≥2.39，73 例）患者 3 年无进展生存率 50.68%（37/73）低于低 ERBB3 mRNA 表达患者（<2.39，81 例）的 79.01%（64/81）（Log-rank χ^2=16.122，*P*<0.001）。

2.5　Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素　以 CC 患者预后不良为因变量（赋值：是为“1”；否为“0”），以上述结果中 *P*<0.05 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析，结果显示：低分化、FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、ERBB3 mRNA≥2.39 为 CC 患者肿瘤进展的独立危险因素，miR-22-3p≥1.32 为独立保护因素（*P*<0.05），见表 5。

3　讨　论

CC 是常见的妇科恶性肿瘤，近年来随着 CC 早期筛查的推广，CC 早期诊断率有所提升，但晚期比例仍然较高，虽然免疫和靶向药物的出现极大地延长了晚期 CC 患者生存时间，但总体临床获益率仍不如意[9-10]。早期评估 CC 患者预后是指导临床决策和改善预后的关键，FIGO 分期是当前临床常用的预后评估方法，但其受到临床诊断水平、检查方法、主观判断等因素影响，且同分期患者受肿瘤异质性影响也可能出现不同预后[11-12]。因此，迫切需要深入分析影响 CC 患者预后的因素。

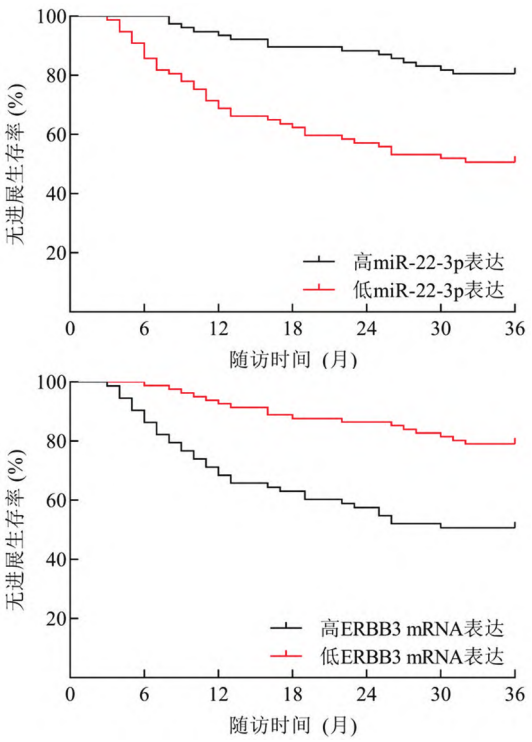

图 2　不同 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达 CC 患者无进展生存 Kaplan-Meier 曲线

Fig.2　Progression free survival curves of CC patients with different miR-22-3p and ERBB3 mRNA expressions (Kaplan-Meier method)

EMT 即上皮细胞丧失极性和细胞间黏附特性，转化为具有高度迁移、侵袭能力的间质细胞的过程，肿瘤细胞 EMT 能使其获得更强的迁移和侵袭能力，从而促进肿瘤的发生发展[3]。N-cad、E-cad、SNAI1、VIM 是 EMT 相关标志物，其中 N-cad 高能促进细胞间黏附转变为更松散的间质状态，增强肿瘤细胞迁移和侵袭能力；E-cad 低能破坏上皮细胞间的黏附连接，促进细胞失去极性并获得间质特性；SNAI1 高能抑制 E-cad 转录，从而促进细胞失去极性并获得间质特性；VIM 高能重塑细胞骨架，通过支持细胞形态改变来促进肿瘤细胞迁移和侵袭[13]。本研究中，CC 癌组织中 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 高表达，E-cad mRNA 低表

中国知网　https://www.cnki.net

表 4　CC 癌组织中 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab.4　Comparison of differences in miR-22-3p and ERBB3 mRNA expression in CC cancer tissues with different clinical/pathological features

项　目		例数	miR-22-3p	*t* 值	*P* 值	ERBB3 mRNA	*t* 值	*P* 值
年龄	≥60 岁	88	1.31±0.37	0.170	0.865	2.39±0.37	0.113	0.910
	<60 岁	66	1.32±0.31			2.38±0.33		
HPV 感染	阳性	144	1.31±0.34	1.284	0.201	2.40±0.35	1.351	0.179
	阴性	10	1.46±0.43			2.24±0.45		
肿瘤直径	>2 cm	80	1.27±0.35	1.885	0.061	2.44±0.37	1.901	0.059
	≤2 cm	74	1.37±0.34			2.33±0.33		
分化程度	低分化	59	1.22±0.32	2.907	0.004	2.49±0.34	2.891	0.004
	中高分化	95	1.38±0.35			2.32±0.35		
病理类型	鳞癌	124	1.32±0.35	0.299	0.766	2.38±0.35	0.349	0.727
	腺癌	30	1.30±0.35			2.41±0.38		
吸烟史	有	32	1.28±0.37	0.748	0.456	2.42±0.26	0.733	0.466
	无	122	1.33±0.34			2.38±0.37		
肿瘤家族史	有	54	1.27±0.34	1.281	0.202	2.43±0.34	1.100	0.273
	无	100	1.35±0.35			2.36±0.36		
FIGO 分期	Ⅰ~Ⅱ期	97	1.38±0.37	3.092	0.002	2.32±0.36	3.113	0.002
	Ⅲ期	57	1.22±0.28			2.50±0.32		
淋巴结转移	有	51	1.25±0.32	3.485	0.001	2.46±0.34	3.505	0.001
	无	103	1.44±0.35			2.26±0.35		

表 5　Cox 回归分析 CC 患者预后的影响因素

Tab.5　Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of CC patients

变　量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
分化程度(低分化/中高分化=1/0)	1.253	0.334	14.104	<0.001	3.500	1.820~6.731
FIGO 分期(Ⅲ期/Ⅰ~Ⅱ期=1/0)	0.837	0.373	5.029	0.025	2.309	1.111~4.798
淋巴结转移(是/否=1/0)	1.482	0.348	18.093	<0.001	4.403	2.224~8.716
miR-22-3p(≥1.32/<1.32=1/0)	−1.144	0.359	10.138	0.001	0.318	0.157~0.644
ERBB3 mRNA(≥2.39/<2.39=1/0)	1.444	0.386	13.962	<0.001	4.237	1.987~9.037

达,说明 CC 存在明显的 EMT,符合其病理变化。miRNA 是一类长度为 22 个核苷酸、不编码蛋白质的 RNA 分子,越来越多证据表明,miRNA 能与目标信使 RNA 结合调控其表达,通过调控 EMT 等机制作为促癌基因或抑癌基因参与 CC 进程[14]。miR-22-3p 是定位于人染色体 17p13.3 处的肿瘤相关 miRNA,如 miR-22-3p 能靶向分化簇 147 来抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭[15],靶向多形性腺瘤基因样蛋白 2 来抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[16],靶向 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 抑制非小细胞肺癌细胞迁移和 EMT[17]。这些实验表明 miR-22-3p 是一种抑癌基因,且与 EMT 相关。有实验指出[18],miR-22-3p 能靶向 c-Myc 结合蛋白(c-Myc binding protein, MBP)和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)增强 CC 细胞的放疗敏感性,从而促进 CC 细胞凋亡。本研究中,CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达,且与不良病理特征有关。有学者通过微阵列技术鉴定 miR-22-3p 为 CC 差异表达基因,且与高分期和淋巴结转移相关[19]。本研究结果还显示,CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3、N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈负相关,与 E-cad mRNA 表达呈正相关,高 miR-22-3p 表达 CC 患者 3 年无进展生存率显著增加,说明 miR-22-3p 低表达与 CC 恶性病理学行为、EMT 和预后不良有关。其原因可能为,miR-22-3p 能靶向 MBP 增强原癌基因 c-Myc 的转录活性,同时靶向 hTERT 延长端粒肿瘤细胞端粒长度,避免肿瘤细胞因端粒缩短进入凋亡状态,促进 CC 细胞 EMT、增殖、迁移、侵袭和存活,增强癌细胞对治疗的抵抗性,从而导致预后不良[18,20]。

ERBB3 是基因定位于人染色体 12q13.2 处的一种细胞表面受体酪氨酸激酶,能与家族其他成员 ERBB1、ERBB2、ERBB4 结合改变自身构象形成异源性二聚体,从而激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein

中国知网　https://www.cnki.net

kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)等多条信号通路,发挥重要的促癌作用[21]。如 ERBB3 能激活 PI3K/Akt 信号通路,促进肝细胞癌细胞增殖[22];ERBB3 能激活 Akt、MAPK/ERK 信号通路,促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和 EMT[23]。这些实验表明 ERBB3 是一种促癌基因,且与 EMT 相关。Liu 等[24]通过单细胞 RNA 测序发现,ERBB3 是宫颈鳞状细胞癌进展的重要基因。本研究中,CC 癌组织中 ERBB3 mRNA 高表达,且与不良病理特征有关,与 Liu 等[24]报道结果相符。结果还显示,CC 癌组织中 ERBB3 mRNA 与 N-cad、SNAI1、VIM mRNA 表达呈正相关,与 E-cad mRNA 表达呈负相关,高 ERBB3 mRNA 表达 CC 患者 3 年无进展生存率显著降低,说明 ERBB3 mRNA 高表达与 CC 恶性病理学行为、EMT 和预后不良有关。其原因可能为,ERBB3 能结合其家族成员形成异源性二聚体,激活下游 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等信号通路,上调 N-cad、SNAI1、VIM 等 EMT 标志物表达,抑制 E-cad 表达,从而促进 EMT 和肿瘤恶性进展[25-26]。同时 ERBB3 激活 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等信号通路,通过代谢重编程、血管生成、自噬、抗铁死亡、抗凋亡等多种机制来促进 CC 细胞增殖、迁移、侵袭和存活,从而降低 CC 患者预后[27-29]。

本研究通过在线数据库预测发现,miR-22-3p 与 ERBB3 存在结合位点,相关性分析发现 CC 癌组织中 miR-22-3p 与 ERBB3 mRNA 表达呈负相关,这提示 miR-22-3p 和 ERBB3 mRNA 可能同时参与 CC 进展。张蕴[30]实验也显示,miR-22-3p 能靶向 ERBB3 抑制 CC 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。进一步佐证了本研究结果。

4　结　论

综上所述,CC 癌组织中 miR-22-3p 低表达、ERBB3 mRNA 高表达,与不良病理特征、EMT 和预后有关,miR-22-3p 和 ERBB3 mRNA 可能同时影响该进程。但本研究为单中心研究,样本量较少且可能存在选择偏倚;同时本研究随访时间较短,未能分析 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 对 CC 患者长期预后的影响。未来研究应进行多中心大样本研究,并延长随访时间,进一步明确 miR-22-3p、ERBB3 mRNA 对 CC 患者的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

孙桂凤、杨志慧、张缨:提出研究方向、设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据、论文撰写修改、论文终审;殷晓颖:提出研究思路,分析试验数据,论文修改;潘书梅:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;殷正进、曹晓卉:统计学分析,文献调研与整理

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[3] Tomecka P, Kunachowicz D, Górczyńska J, et al. Factors determining epithelial-mesenchymal transition in cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8972. DOI: 10.3390/ijms25168972.

[4] Centomo ML, Vitiello M, Poliseno L, et al. An immunocompetent environment unravels the proto-oncogenic role of miR-22[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(24): 6255. DOI: 10.3390/cancers14246255.

[5] Cui S, Chen Y, Guo Y, et al. Hsa-miR-22-3p inhibits liver cancer cell EMT and cell migration/ invasion by indirectly regulating SPRY2[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0281536. DOI: 10.1371/journal.pone.0281536.

[6] Chen Y, Lu A, Hu Z, et al. ERBB3 targeting: A promising approach to overcoming cancer therapeutic resistance[J]. Cancer Lett, 2024, 9(599): 217146. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217146.

[7] Yang YC, Ho KH, Pan KF, et al. ESM1 facilitates the EGFR/HER3-triggered epithelial-to-mesenchymal transition and progression of gastric cancer via modulating interplay between Akt and angiopoietin-2 signaling[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12): 4819-4837. DOI: 10.7150/ijbs.100276.

[8] Lee SI, Atri M.2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter cross-sectional imaging[J]. Radiology, 2019, 292(1): 15-24. DOI: 10.1148/radiol.2019190088.

[9] 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会,中华医学会妇科肿瘤学分会,中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会,等.中国子宫颈癌筛查指南(一)[J].现代妇产科进展,2023,32(7):481-487. DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2023.07.001.

[10] 江萍,刘孜,魏丽春,等.靶向及免疫药物联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌中国专家共识[J].中华放射肿瘤学杂志,2024,33(10): 893-901. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20240305-00087.

[11] Zhang Y, Wang C, Zhao Z, et al. Survival outcomes of 2018 FIGO stage ⅢC versus stages ⅢA and ⅢB in cervical cancer: A systematic review with meta-analysis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2024, 165(3): 959-968. DOI: 10.1002/ijgo.15218.

[12] Han L, Chen Y, Zheng A, et al. Stage migration and survival outcomes in patients with cervical cancer at Stage ⅢC according to the 2018 FIGO staging system: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2024, 10(14): 1460543. DOI: 10.3389/fonc.2024.1460543.

[13] 董安琦,李东宝,周进.间皮—间充质转化在恶性肿瘤中的研究进展[J].中华实验外科杂志,2022,39(1):178-182. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20210703-00506.

中国知网 https://www.cnki.net

[14] 徐胜男,丛建超,吴涵宇,等.微小 RNA 在宫颈癌上皮—间充质转化调控中的作用及机制[J].中国性科学,2023,32(11):84-88. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.11.021.

[15] Qu B, Sun L, Xiao P, et al. CircCDK17 promotes the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells by sponging miR-22-3p to regulate CD147 expression[J]. Carcinogenesis, 2024, 45(1-2):83-94. DOI:10.1093/carcin/bgad079.

[16] Fan T, Wang CQ, Li XT, et al. MiR-22-3p suppresses cell migration and invasion by targeting PLAGL2 in breast cancer[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(8):937-940. DOI:10.29271/jcpsp.2021.08.937.

[17] Wang X, Wang X, Jiang T, et al. MiR-22-3p suppresses NSCLC cell migration and EMT via targeting RAC1 expression[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(3):281. DOI: 10.1007/s10142-023-01211-z.

[18] Nakamura M, Hayashi M, Konishi H, et al. MicroRNA-22 enhances radiosensitivity in cervical cancer cell lines via direct inhibition of c-Myc binding protein, and the subsequent reduction in hTERT expression[J]. Oncol Lett, 2020, 19(3):2213-2222. DOI:10.3892/ol.2020.11344.

[19] Kwon AY, Jeong JY, Park H, et al. miR-22-3p and miR-30e-5p are associated with prognosis in cervical squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(10):5623. DOI:10.3390/ijms23105623.

[20] Konishi H, Hayashi M, Taniguchi K, et al. The therapeutic potential of exosomal miR-22 for cervical cancer radiotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(12): 1128-1135. DOI: 10.1080/15384047.2020.1838031.

[21] Stoup N, Liberelle M, Lebègue N, et al. Emerging paradigms and recent progress in targeting ErbB in cancers[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(6):552-576. DOI:10.1016/j.tips.2024.04.009.

[22] Liu Y, Wang Y, Wang J, et al. NUF2 regulated the progression of hepatocellular carcinoma through modulating the PI3K/AKT pathway via stabilizing ERBB3[J]. Transl Oncol, 2024, 6(44): 101933. DOI:10.1016/j.tranon.2024.101933.

[23] Gao L, Yang T, Zhang S, et al. EHF enhances malignancy by modulating AKT and MAPK/ERK signaling in non small cell lung cancer cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(6):102. DOI:10.3892/or.2021.8053.

[24] Liu C, Zhang M, Yan X, et al. Single-cell dissection of cellular and molecular features underlying human cervical squamous cell carcinoma initiation and progression[J]. Sci Adv, 2023, 9(4): eadd8977. DOI:10.1126/sciadv.add8977.

[25] Yang X, Zhu W. ERBB3 mediates the PI3K/AKT/mTOR pathway to alter the epithelial mesenchymal transition in cervical cancer and predict immunity filtration outcome[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(4):146. DOI:10.3892/etm.2023.11845.

[26] 胡晓菡,周强,孙武,等.PRMT5 和 CDKN2B 在宫颈癌组织的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2024,23(4):412-417.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.006.

[27] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):138. DOI:10.1186/s12943-023-01827-6.

[28] Martin-Vega A, Cobb MH. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1555. DOI: 10.3390/biom13101555.

[29] 周丽,阎英,孟繁杰,等.调控自噬对放射诱导多倍体宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中国临床实用医学,2023,14(1):5-11.DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20221230-02585.

[30] 张蕴.MiR-22-3p 靶向调控 ERBB3 基因对宫颈癌细胞功能的影响研究[D].昆明:云南大学,2021.

(收稿日期:2024-12-31)

(上接 847 页)

[15] 孙泽恩,刘玉洁,欧阳倩颖,等. miR-199a-5p 和 miR-206 靶向调控 SULF1 并抑制卵巢上皮细胞对顺铂的敏感性[J]. 肿瘤药学,2022,12(4):472-480. DOI:10.3969/j.issn.2095-1264.2022.04.09.

[16] Li Y, Feng T, Wang Q, et al. High expression of SULF1 is associated with adverse prognosis in breast cancer brain metastasis[J]. Animal Model Exp Med, 2024, 8(3):12406-12417. DOI: 10.1002/ame2.12406.

[17] Chen LM, Niu YD, Xiao M, et al. LncRNA NEAT1 regulated cell proliferation, invasion, migration and apoptosis by targeting has-miR-376b-3p/SULF1 axis in non-small cell lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9):4810-4821.DOI: 10.26355/eurrev_202005_21170.

[18] 陈菁,刘岩,姜文静,等.miR-143-5p 和 miR-335-5p 在宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2024,23(6):675-680. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.007.

[19] 高跃丽,耿欣,张静亚,等.MRI 评估宫颈癌术前临床分期与病理诊断的一致性及预测预后的价值[J]. 临床误诊误治,2023,36(5):59-63.DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.013.

[20] Li J, Wang X, Li Z, et al. SULF1 activates the VEGFR2/PI3K/AKT pathway to promote the development of cervical cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2024, 24(8): 820-834. DOI: 10.2174/1568009623666230804161607.

[21] 方娟,张远远,王燕,等.芝麻素通过 PI3K/AKT 途径对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 河北医药,2023,45(1):26-29,34.DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.01.005.

[22] Wang H, Chen J, Chen X, et al. Cancer-associated fibroblasts expressing sulfatase 1 facilitate VEGFA-dependent microenvironmental remodeling to support colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(20):3371-3387.DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-3987.

[23] Zhu W, Wu C, Liu Z, et al. SULF1 regulates malignant progression of colorectal cancer by modulating ARSH via FAK/PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1):201-212.DOI: 10.1186/s12935-024-03383-5.

(收稿日期:2025-02-11)

中国知网　https://www.cnki.net