

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 008

妇科肿瘤专题

宫颈癌肿瘤组织 miR-222-3p、SLFN11 表达与临床病理特征及预后的相关性

张朋,曾小艳,周晓莉,汪黎明,张雅君



基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2020HBA256)

作者单位: 433000 武汉,中国人民解放军中部战区总医院妇产科(张朋、曾小艳、周晓莉); 430070 武汉,湖北省

妇幼保健院妇产科(汪黎明); 441021 襄阳,湖北文理学院附属襄阳市中心医院妇产科(张雅君)

通信作者: 张雅君, E-mail: 116498175@qq.com

【摘要】 目的 研究宫颈癌肿瘤组织 miR-222-3p、Schlafen 家族成员 11(SLFN11) 表达与临床病理特征及预后的相关性。方法 纳入 2019 年 1 月—2021 年 6 月中国人民解放军中部战区总医院妇产科治疗的宫颈癌患者 103 例作为宫颈癌组,宫颈良性疾病患者 57 例作为宫颈良性病组。实时荧光定量聚合酶链式反应检测 2 组患者 miR-222-3p、SLFN11 表达;分析宫颈癌患者不同临床病理特征中肿瘤组织 miR-222-3p 及 SLFN11 表达的差异;相关性分析采用 Spearman 秩相关;预测宫颈癌预后不良效能采用 ROC 曲线分析并用 DeLong 法比较,危险因素采用多因素 Cox 回归分析。生存分析采用 K-M 法分析并采用 Log Rank 比较。结果 宫颈癌组肿瘤组织 miR-222-3p 表达高于癌旁组织和宫颈良性病组,SLFN11 表达低于癌旁组织和宫颈良性病组($F/P = 945.371 / < 0.001, 226.816 / < 0.001$);CTC 阳性、Ki-67 $\geq 70\%$ 、T 分期 T3~4、N 分期 N1、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期患者 miR-222-3p 表达高于 CTC 阴性、Ki-67 $< 70\%$ 、T 分期 T1~2、N 分期 Nx~N0、无远处转移及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P = 3.263 / 0.002, 4.208 / < 0.001, 4.182 / < 0.001, 3.342 / 0.001, 5.391 / < 0.001, 3.298 / < 0.001$),SLFN11 表达低于 CTC 阴性、Ki-67 $< 70\%$ 、T 分期 T1~2、N 分期 Nx~N0、无远处转移及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P = 5.140 / < 0.001, 5.706 / < 0.001, 5.984 / < 0.001, 7.701 / < 0.001, 6.704 / < 0.001, 7.859 / < 0.001$)。宫颈癌组肿瘤组织 miR-222-3p 表达与 CTC、Ki-67、T 分期、N 分期、远处转移、TNM 分期呈正相关($r_s/P = 0.683 / 0.035, 0.704 / 0.009, 0.626 / 0.021, 0.651 / 0.029, 0.627 / 0.023, 0.649 / 0.015$),SLFN11 表达与 CTC、Ki-67、T 分期、N 分期、远处转移、TNM 分期呈负相关($r_s/P = -0.624 / 0.037, -0.651 / 0.025, -0.677 / 0.032, -0.632 / 0.019, -0.648 / 0.007, -0.675 / 0.023$)。miR-222-3p、SLFN11 及二者联合预测宫颈癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.674、0.652、0.883,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 8.143 / < 0.001, 10.561 / < 0.001$)。CTC 阳性、Ki-67 $\geq 70\%$ 、T 分期 T3~4、N 分期 N1、有远处转移、TNM 分期 III~IV 期、miR-222-3p ≥ 1.18 、SLFN11 ≤ 0.65 为宫颈癌预后不良的独立危险因素 [$HR(95\% CI) = 2.776(1.128 \sim 4.424), 1.865(1.044 \sim 2.685), 2.056(1.095 \sim 3.018), 2.192(1.127 \sim 3.257), 3.473(1.133 \sim 5.813), 2.656(1.026 \sim 4.286), 5.371(1.644 \sim 9.098), 4.367(1.512 \sim 7.221)$];miR-222-3p ≥ 1.18 且 SLFN11 ≤ 0.65 宫颈癌患者平均生存期低于 miR-222-3p < 1.18 或 SLFN11 > 0.65 患者($\text{Log Rank } \chi^2 = 9.046, P < 0.001$)。结论 宫颈癌肿瘤组织 miR-222-3p 和 SLFN11 表达与临床病理特征、预后及生存期密切相关,两者联合检测可显著提高在宫颈癌预后不良评估中的价值。

【关键词】 宫颈癌;微小 RNA-222-3p;Schlafen 家族成员 11;预后**【中图分类号】** R737.33**【文献标识码】** A

Correlation between miR-222-3p and SLFN11 expressions in cervical cancer tumor tissues and clinicopathological features and prognosis Zhang Peng*, Zeng Xiaoyan, Zhou Xiaoli, Wang Liming, Zhang Yajun. * Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Hubei, Wuhan 433000, China

Funding program: Hubei Natural Science Foundation (2020HBA256)

Corresponding author: Zhang Yajun, E-mail: 116498175@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between the expression of miR-222-3p and SLFN11 in cervical cancer tumor tissue and clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 103 patients with cervical cancer treated in the General Hospital of the Central Theater Command of the Chinese People's Liberation Army from January

2019 to June 2021 were divided into the cervical cancer group and 57 patients with benign cervical diseases as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of miR-222-3p and SLFN11 in the two groups of patients; the differences in the expression of miR-222-3p and SLFN11 in tumor tissues of patients with different clinical pathological characteristics of cervical cancer were analyzed; Correlation analysis was performed using Spearman rank correlation, poor prognostic efficacy of cervical cancer was analyzed using ROC curve analysis and compared using DeLong method, risk factors were analyzed using multivariate Cox regression analysis, and survival analysis was performed using K-M method and Log Rank comparison. **Results** The expression of miR-222-3p in tumor tissue of cervical cancer group was higher than that in adjacent tissues and control group, while the expression of SLFN11 in adjacent tissues and control group was lower ($F/P=945.371 / <0.001, 226.816 / <0.001$). The expression of miR-222-3p in patients with positive CTC, Ki-67 $\geq 70\%$, T stage T3-4, N stage N1, distant metastasis M1 and TNM stage III-IV was higher than that in patients with negative CTC, Ki-67 $< 70\%$, T stage T1-2, N stage Nx-N0, no distant metastasis and TNM stage I-II ($t/P=3.263/0.002, 4.208 / <0.001, 4.182 / <0.001, 3.342/0.001, 5.391 / <0.001, 3.298 / <0.001$), SLFN11 expression was lower than that in patients with negative CTC, Ki-67 $< 70\%$, T stage T1-2, N stage Nx-N0, no distant metastasis and TNM stage I-II ($t/P=5.140 / <0.001, 5.706 / <0.001, 5.984 / <0.001, 7.701 / <0.001, 6.704 / <0.001, 7.859 / <0.001$). In the cervical cancer group, the expression of miR-222-3p in tumor tissue was positively correlated with CTC, Ki-67, T stage, N stage, distant metastasis, and TNM stage ($r_s/P=0.683/0.035, 0.704/0.009, 0.626/0.021, 0.651/0.029, 0.627/0.023$, and $0.649/0.015$), and the expression of SLFN11 was negatively correlated with CTC, Ki-67, T stage, N stage, distant metastasis, and TNM stage ($r_s/P=-0.624/0.037, -0.651/0.025, -0.677/0.032, -0.632/0.019, -0.648/0.007$, and $-0.675/0.023$). The AUCs of miR-222-3p, SLFN11 and their combination for predicting poor prognosis in cervical cancer patients were 0.674, 0.652 and 0.883, respectively. The combination of miR-222-3p and SLFN11 was superior to their individual predictive efficacy ($Z/P=8.143 / <0.001, 10.561 / <0.001$). CTC positivity, Ki-67 $\geq 70\%$, T stage T3-4, N stage N1, distant metastasis, TNM stage III-IV, miR-222-3p ≥ 1.18 and SLFN11 ≤ 0.65 were independent risk factors for poor prognosis of cervical cancer [$HR(95\% CI)=2.776(1.128-4.424), 1.865(1.044-2.685), 2.056(1.095-3.018), 2.192(1.127-3.257), 3.473(1.133-5.813), 2.656(1.026-4.286), 5.371(1.644-9.098), 4.367(1.512-7.221)$]; the median survival of cervical cancer patients with miR-222-3p ≥ 1.18 and SLFN11 ≤ 0.65 was (25.19 $\pm$ 4.36) months, which was lower than that of patients with miR-222-3p < 1.18 or SLFN11 > 0.65 (30.68 $\pm$ 5.21) months (Log Rank $\chi^2=9.046, P<0.001$). **Conclusion** The expression of miR-222-3p and SLFN11 in cervical cancer tumor tissue is closely related to clinical pathological characteristics, prognosis and survival. The combined detection of the two can significantly improve the value of poor prognosis assessment in cervical cancer.

【Key words】 Cervical cancer; MicroRNA-222-3p; SLFN11; Prognosis

目前宫颈癌 5 年生存率仍较低,改善宫颈癌诊疗现状及预后为事关女性健康的重大社会问题^[1]。越来越多的研究证实基因表达异常与其药物敏感性、近远期预后及生存期直接相关,深入研究基因功能可为宫颈癌诊疗策略制定、用药方案调整提供精准的基因水平证据^[2-3]。miR-222-3p 在多种恶性肿瘤中表达异常增高,与肿瘤细胞恶性生物学行为、免疫逃避及耐受、肿瘤组织内微血管生成密切相关^[4-5]。Schlafen 家族成员 11(Schlafen family member 11, SLFN11)在 DNA 受损时抑制核糖体的蛋白质翻译表达并诱导细胞死亡,为新近发现的肿瘤细胞恶性增殖的负性调控机制^[6-7]。目前 miR-222-3p 和 SLFN11 在宫颈癌发病机制中的作用及其与临床病理特征、预后的相关性尚无研究,本研究检测宫颈癌患者肿瘤组织 miR-222-3p 和 SLFN11 表达并探讨其临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2019 年 1 月—2021 年 6 月中国人民解放军中部战区总医院妇产科治疗的宫颈癌患者 103 例作为宫颈癌组,宫颈良性疾病患者 57 例作为宫颈良性病组。宫颈良性病组:慢性宫颈炎 35 例,宫颈息肉 10 例,宫颈囊肿 7 例,宫颈上皮内瘤变 5 例。2 组研究对象临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核通过(057),患者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 宫颈癌组病例选择标准 (1) 纳入标准:①病理检查确诊为宫颈癌;②临床病理资料完整,既往未行手术等相关治疗;③影像学检查或术后病理检查有明确的 TNM 分期;④预计生存期 >3 个月。(2) 排除标准:①合并其他良恶性肿瘤、宫颈继发性肿瘤;②无法配合本研究;③中途脱访者。

表 1 宫颈良性病组及宫颈癌组患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between cervical benign disease group and cervical cancer group patients

项 目	宫颈良性病组 (<i>n</i> = 57)	宫颈癌组 (<i>n</i> = 103)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.93 $\pm$ 7.52	51.46 $\pm$ 7.29	0.435	0.664
ECOG 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	1.44 $\pm$ 0.48	1.46 $\pm$ 0.51	0.243	0.809
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.09 $\pm$ 2.51	21.14 $\pm$ 2.57	0.119	0.906
高危 HPV 感染 例(%)	20(35.09)	41(39.81)	0.346	0.556
绝经 例(%)	49(85.96)	92(89.32)	0.395	0.529
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	6.47 $\pm$ 1.13	6.29 $\pm$ 1.28	0.887	0.376
基础疾病 例(%)	13(22.81)	25(24.27)	0.044	0.835
家族史 例(%)	49(85.96)	92(89.32)	0.395	0.529

1.3 检测指标与方法

1.3.1 组织 miR-222-3p、SLFN11 表达检测: 宫颈癌组患者取肿瘤组织及癌旁组织, 宫颈良性病组患者取宫颈病变组织。提取 2 组患者病理组织总 RNA 后检测 miR-222-3p 和 SLFN11 表达, 检测方法为实时荧光定量聚合酶链反应, 其中 miR-222-3p 正向引物为 5'-CT-CAGTAGCCAGTGTAG-3', 反向引物为 5'-GAACAT-GTCTGCGTATCTC-3'; SLFN11 正向引物为 5'-AGC-CTGACAACCGAGAAATGGG-3', 反向引物为 5'-GGAGTACACTGGTCTGCTAAGG-3'。实时荧光定量聚合酶链反应仪器为美国 ABI 公司 HT9700, RNA 提取试剂盒(批号 KL-027)、实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒(批号 KL-169) 购自武汉科鹿生物科技有限公司。PCR 扩增总体积为 25 μ l, 设置循环条件为: 预变性: 103℃ 下 2 min; 变性: 103℃ 下 15 s; 退火/延伸: 60℃ 下 30 s; 变性: 103℃ 下 15 s; 退火/延伸: 60℃ 下 30 s, 总共 40 个循环; 熔解曲线分析: 103℃ 下 15 s, 60℃ 下 15 s, 103℃ 下 15 s。miR-222-3p、SLFN11 分别以 U6、GAPDH 为参照, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-222-3p、SLFN11 相对表达量。

1.3.2 CTC 检测: 采集宫颈癌组患者空腹 8 h 后肘静脉血 10 ml, 加入抗凝剂后 6 h 内富集循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)。CTC 分离富集及免疫荧光原位杂交参考陈志强等^[8] 研究, 严格按照操作说明书进行, 其中 DAPI 染色阳性、CD45 阴性、CEP8 染色阳性的信号点 > 2 个的细胞定义为 CTC, 以 CTC 计数 ≥ 2 个/4 ml 定义为 CTC 阳性。

1.3.3 临床病理资料收集及随访: 收集宫颈癌组及宫颈良性病组研究对象临床病理资料, 包括 TNM 分期、病理类型等。宫颈癌组患者每 3 个月随访 1 次, 随访时间终点为 2024 年 11 月, 其中肿瘤相关性死亡或严重并发症等定义为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 MedCalc 8.0 及 Python 语言统计模块行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析; 计数资料以频数/构成比(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Spearman 秩相关; 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析并用 DeLong 法比较各指标预测宫颈癌预后不良的效能; 采用多因素 Cox 回归分析宫颈癌患者预后不良的危险因素; 采用 K-M 法分析宫颈癌生存率并采用 Log Rank 比较。以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织 miR-222-3p 和 SLFN11 表达比较 宫颈癌组癌组织 miR-222-3p 高于癌旁组织和宫颈良性病组, SLFN11 低于癌旁组织和宫颈良性病组(*P* < 0.01), 组织 miR-222-3p 和 SLFN11 表达在癌旁组织和宫颈良性病组比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 宫颈良性病组和宫颈癌组 miR-222-3p、SLFN11 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of miR-222-3p and SLFN11 expression between cervical benign disease group and cervical cancer group

组 别	例数	miR-222-3p	SLFN11
宫颈良性病组	57	0.51 $\pm$ 0.08	0.96 $\pm$ 0.13
宫颈癌组癌旁组织	103	0.52 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.12
宫颈癌组癌组织	103	1.18 $\pm$ 0.15 ^{ab}	0.65 $\pm$ 0.08 ^{ab}
<i>F</i> 值		945.371	226.816
<i>P</i> 值		< 0.001	< 0.001

注: 与宫颈良性病组比较, ^a*P* < 0.05; 与宫颈癌组癌旁组织比较, ^b*P* < 0.05。

2.2 宫颈癌组织 miR-222-3p、SLFN11 表达在不同临床病理特征中的差异 CTC 阳性、Ki-67 $\geq 70\%$ 、T 分期 T3 ~ 4 期、N 分期 N1、有远处转移及 TNM 分期 III ~ IV 期患者 miR-222-3p 表达高于 CTC 阴性、Ki-67 < 70%、T 分期 T1 ~ 2 期、N 分期 Nx ~ N0、无远处转移及 TNM 分期 I ~ II 期患者(*P* < 0.05), SLFN11 表达低于 CTC 阴性、Ki-67 < 70%、T 分期 T1 ~ 2 期、N 分期 Nx ~ N0、无远处转移及 TNM 分期 I ~ II 期患者(*P* < 0.01); 预后不良患者 miR-222-3p 表达高于预后良好患者, SLFN11 表达低于预后良好患者(*P* < 0.01), 见表 3。

2.3 宫颈癌组织 miR-222-3p、SLFN11 表达与宫颈癌临床病理特征的相关性 宫颈癌组癌组织 miR-222-3p 表达与 CTC、Ki-67、T 分期、N 分期、远处转移、TNM

表 3 宫颈癌组织 miR-222-3p、SLFN11 表达在不同临床病理特征中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of differences in miR-222-3p and SLFN11 expression in cervical cancer tissues with different clinical pathological features

项 目		例数	miR-222-3p	t 值	P 值	SLFN11	t 值	P 值
年龄	<60 岁	64	1.16 ± 0.13	1.009	0.315	0.66 ± 0.09	1.094	0.277
	≥60 岁	39	1.19 ± 0.17			0.64 ± 0.09		
绝经		92	1.17 ± 0.12	0.513	0.609	0.64 ± 0.06	1.027	0.307
高危 HPV 感染		41	1.20 ± 0.18	1.265	0.209	0.66 ± 0.09	1.262	0.210
病理类型	鳞状细胞癌	89	1.17 ± 0.14	0.487	0.627	0.67 ± 0.09	1.190	0.237
	其它	14	1.19 ± 0.16			0.64 ± 0.07		
CTC	阴性	58	1.13 ± 0.12	3.263	0.002	0.69 ± 0.09	5.140	<0.001
	阳性	45	1.22 ± 0.16			0.61 ± 0.06		
Ki-67	<70%	43	1.11 ± 0.13	4.208	<0.001	0.68 ± 0.09	5.706	<0.001
	≥70%	60	1.24 ± 0.17			0.59 ± 0.07		
T 分期	T1 ~ 2	67	1.12 ± 0.12	4.182	<0.001	0.71 ± 0.09	5.984	<0.001
	T3 ~ 4	36	1.23 ± 0.14			0.61 ± 0.06		
N 分期	Nx ~ N0	71	1.12 ± 0.12	3.342	0.001	0.69 ± 0.07	7.701	<0.001
	N1	32	1.21 ± 0.14			0.58 ± 0.06		
远处转移	有	26	1.25 ± 0.18	5.391	<0.001	0.59 ± 0.07	6.704	<0.001
	无	77	1.09 ± 0.11			0.72 ± 0.09		
TNM 分期	I ~ II 期	71	1.11 ± 0.13	3.298	<0.001	0.72 ± 0.10	7.859	<0.001
	III ~ IV 期	32	1.23 ± 0.17			0.57 ± 0.06		
预后	良好	65	1.09 ± 0.11	3.724	<0.001	0.74 ± 0.12	8.022	<0.001
	不良	38	1.25 ± 0.19			0.55 ± 0.05		

分期均呈正相关 ($P < 0.05$), SLFN11 表达与 CTC、Ki-67、T 分期、N 分期、远处转移、TNM 分期均呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 宫颈癌组织 miR-222-3p、SLFN11 预测患者预后不良的效能 绘制 miR-222-3p、SLFN11 预测宫颈癌患者预后不良的效能 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: miR-222-3p、SLFN11 及二者联合预测宫颈癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.674、0.652、0.883, miR-222-3p、SLFN11 联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 8.143 / <0.001$ 、 $10.561 / <0.001$), 见表 5、图 1。

表 4 宫颈癌组织 miR-222-3p、SLFN11 表达与宫颈癌临床病理特征的相关性

Tab. 4 Correlation between miR-222-3p and SLFN11 expression in cervical cancer tissue and clinical pathological characteristics of cervical cancer

项 目	miR-222-3p		SLFN11	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
CTC	0.683	0.035	-0.624	0.037
Ki-67	0.704	0.009	-0.651	0.025
T 分期	0.626	0.021	-0.677	0.032
N 分期	0.651	0.029	-0.632	0.019
远处转移	0.627	0.023	-0.648	0.007
TNM 分期	0.649	0.015	-0.675	0.023

表 5 miR-222-3p、SLFN11 预测宫颈癌患者预后不良的效能

Tab. 5 The efficacy of miR-222-3p and SLFN11 in predicting poor prognosis in cervical cancer patients

变 量	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-222-3p	1.24	0.674	0.492 ~ 0.856	0.689	0.656	0.345
SLFN11	0.61	0.652	0.480 ~ 0.824	0.644	0.623	0.267
二者联合		0.883	0.789 ~ 0.977	0.871	0.856	0.727

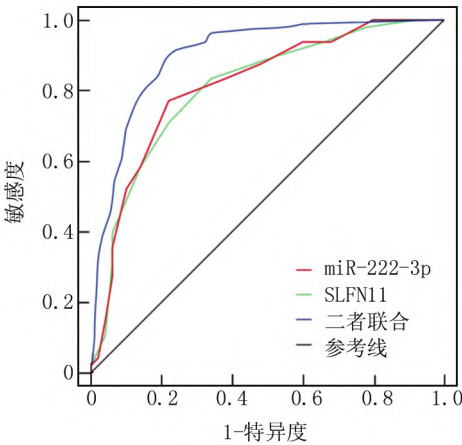


图 1 miR-222-3p、SLFN11 预测宫颈癌患者预后不良 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of miR-222-3p and SLFN11 predicting poor prognosis in cervical cancer patients

2.5 多因素 Cox 回归分析宫颈癌预后不良危险因素 以宫颈癌预后不良为因变量, 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: CTC 阳性、Ki-67 $\geq 70\%$ 、T 分期 T3 ~ 4、N 分期 N1、有远处转移、TNM 分期 III ~ IV 期、miR-222-3p ≥ 1.18 、SLFN11 ≤ 0.65 为宫颈癌预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$),见表 6。

表 6 多因素 Cox 回归分析宫颈癌预后不良的独立危险因素
Tab. 6 Multivariate Cox regression analysis of independent risk factors for poor prognosis in cervical cancer

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
CTC 阳性	1.021	0.169	15.073	<0.001	2.776	1.128 ~ 4.424
Ki-67 $\geq 70\%$	0.623	0.085	13.677	<0.001	1.865	1.044 ~ 2.685
T 分期 T3 ~ 4	0.721	0.122	12.482	<0.001	2.056	1.095 ~ 3.018
N 分期 N1	0.785	0.109	15.033	<0.001	2.192	1.127 ~ 3.257
有远处转移	1.245	0.164	13.584	<0.001	3.473	1.133 ~ 5.813
TNM 分期 III ~ IV 期	0.977	0.117	14.026	<0.001	2.656	1.026 ~ 4.286
miR-222-3p ≥ 1.18	1.681	0.237	17.213	<0.001	5.371	1.644 ~ 9.098
SLFN11 ≤ 0.65	1.474	0.189	15.089	<0.001	4.367	1.512 ~ 7.221

2.6 肿瘤组织 miR-222-3p、SLFN11 表达与宫颈癌生存期关系 宫颈癌组患者截止随访终点存活 61 例,死亡 42 例。miR-222-3p ≥ 1.18 且 SLFN11 ≤ 0.65 宫颈癌患者平均生存期为 (25.19 $\pm$ 4.36) 月,miR-222-3p < 1.18 或 SLFN11 > 0.65 宫颈癌患者平均生存期为 (30.68 $\pm$ 5.21) 月,miR-222-3p ≥ 1.18 且 SLFN11 ≤ 0.65 宫颈癌患者平均生存期显著低于 miR-222-3p < 1.18 或 SLFN11 > 0.65 患者 (Log Rank $\chi^2 = 9.046, P < 0.001$)。

3 讨论

miRNA 已经成为宫颈癌中的研究热点,可通过介导细胞增殖凋亡、肿瘤局部微环境、免疫耐受及逃避等多种机制参与宫颈癌发生、发展及转归,调控靶标 miRNA 表达有望成为宫颈癌治愈的新方法^[9-11]。miR-222-3p 在心血管系统发育、成熟及功能维持方面具有决定作用,越来越多的研究证实 miR-222-3p 在多种恶性肿瘤中表达增高且与转移侵袭紧密相关^[11-12]。Jiang 等^[13]通过 TCGA 数据库生物信息学分析发现 miR-221-3p 与宫颈癌细胞存活及免疫细胞浸润相关。鲍亚玲等^[14]研究发现高危型 HPV 感染者宫颈脱落细胞 miR-222 相对表达量显著增高。陈青青等^[15]发现宫颈癌患者 miR-222-3p 表达显著增高,敲低 miR-222-3p 表达可通过靶向上调 HIPK2 表达促进宫颈癌细胞凋亡。薄晓莉等^[16]细胞实验发现升高 miR-222-3p 表达可增强宫颈癌细胞恶性生物学行为,其机制可能与抑制 SOCS5 表达有关。目前 miR-222-3p 与宫颈癌发

病机制的关系及其临床价值研究极少,本研究发现宫颈癌肿瘤组织 miR-222-3p 表达显著增高且与 TNM 分期、预后及生存期相关,提示 miR-222-3p 在宫颈癌中具有促癌基因作用,为宫颈癌病情及预后评估的标志物。

DNA 损伤修复及细胞周期调控在细胞增殖及生命维持中具有决定意义,SLFN11 基因在细胞出现 DNA 损伤时通过与 RPA1 的直接相互作用定位至损伤位点,抑制周期检验点的持续激活并启动同源重组修复损伤的 DNA,在细胞周期等过程中扮演重要角色^[17-18]。越来越多的研究证实,SLFN11 基因在恶性肿瘤发病机制、病情及预后评估中具有一定的临床价值,SLFN11 表达降低与生存期呈负相关,为其预后不良的危险因素,临床上通过监测 SLFN11 表达可为恶性肿瘤诊疗策略制定、方案调整提供基因水平的客观证据^[19-20]。Akashi 等^[21]研究证实 SLFN11 是高级别浆液性卵巢癌和透明细胞卵巢癌对铂类药物化疗反应的独立标志物。König 等^[17]研究发现 SLFN11 基因可作为逆转卵巢癌细胞对顺铂耐药性的靶点。SLFN11 作为新近发现的基因,在宫颈癌中的表达及其临床价值尚无研究,本研究发现宫颈癌患者肿瘤组织 SLFN11 表达显著降低,与 TNM 分期等病情严重程度指标及生存期密切相关,提示 SLFN11 基因在宫颈癌中扮演抑癌基因角色,可作为宫颈癌病情及预后评估潜在的标志物。

CTC 为各种因素导致原发肿瘤或转移病灶中脱落的肿瘤细胞释放进入外周血,在血液循环系统中产生免疫逃避向远处侵袭转移而最终产生转移灶,CTC 在肿瘤早期转移复发、预后病情评估、诊疗策略制定及调整方面具有划时代的临床价值^[22]。研究证实宫颈癌转移与 CTC 密切相关,外周血 CTC 检测可为复发转移评估、根治术后辅助治疗、病情及预后评估等提供非侵入式、高敏感度及特异度的客观证据,是宫颈癌研究中的热点^[23-24]。赵晓慧等^[25]检测发现宫颈癌患者 CTC 水平明显增高,且与 TNM 分期和预后密切相关,CTC 阳性为宫颈癌预后不良的危险因素。目前尚无 CTC 与 miRNA 及基因表达的相关性研究。本研究分析 miR-222-3p、SLFN11 与 CTC 的相关性,发现宫颈癌组肿瘤组织 miR-222-3p 表达与 CTC 呈正相关,SLFN11 表达与 CTC 呈负相关,提示 miR-222-3p、SLFN11 与 CTC 可能存在调控关系,其具体机制有待于进一步探索。

目前宫颈癌病情及预后评估的常见方法为 CA153

等体液检测及 TNM 分期,存在临床应用受限、普适性差及存在基因表达时空限制等缺点,往往需要将多指标联合以提高其效能^[26-27]。目前发现基因水平标志物检测在宫颈癌中的临床应用价值、效价比均显著高于常规的影像学检查^[28-29]。此外,研究证实多个指标联合检测可有效避免敏感度及特异度不可兼得的缺点而不增加检测难度及成本^[30-31]。本研究中,肿瘤组织 miR-222-3p 联合 SLFN11 检测预测宫颈癌患者预后不良的效能显著高于 miR-222-3p、SLFN11 单独检测,表明两者联合检测在宫颈癌预后不良预测中的临床价值更高,提示在实际临床应用中应将 miR-222-3p、SLFN11 两者有机结合以提高敏感度及特异度。

综上所述,宫颈癌患者肿瘤组织 miR-222-3p 表达显著增高而 SLFN11 表达显著降低,与肿瘤分期、生存期及预后不良存在关联,可为宫颈癌病情及预后评估提供基因水平的证据,两者联合检测在宫颈癌预后不良评估中的价值更高。值得注意的是,本研究为宫颈癌肿瘤标本的检测且临床病例较少,仍存在取材不便及样本量低等缺点,外周血 miR-222-3p 和 SLFN11 检测可能在宫颈癌中的临床应用价值更高,需要在未来的临床研究中扩大研究例数以提高精确度。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张朋、张雅君:设计研究方案,统计学分析,标本收集检测;曾小艳、周晓莉:实施研究过程,资料搜集整理;汪黎明:论文撰写,论文修改

参考文献

- [1] 王彩丽,王蕊,张文莉,等. 宫颈癌组织中 LRRCA8、METTL14 的表达及临床预后价值 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(10): 1187-1192. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.007.
- [2] 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.
- [3] 李俊蓉,刘琦,赵寒冰. 跨膜 emp24 转运蛋白家族在人类恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23(9): 1140-1143. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.022.
- [4] Xu S, Zheng X, Wu H, et al. Feasibility study of lncRNA DHRS4-AS1 sponge miR-222-3p in the diagnosis of thyroid cancer [J]. Endokrynol Pol, 2024, 75(5): 494-500. DOI: 10.5603/ep.99456.
- [5] Wang W, Kong P, Feng K, et al. Exosomal miR-222-3p contributes to castration-resistant prostate cancer by activating mTOR signaling [J]. Cancer Sci, 2023, 114(11): 4252-4269. DOI: 10.1111/cas.15948.
- [6] Kaczorowski M, Ylaya K, Chlopek M, et al. Immunohistochemical evaluation of schlafen 11 (SLFN11) expression in cancer in the search of biomarker-informed treatment targets: A study of 127 enti-

- ties represented by 6658 tumors [J]. Am J Surg Pathol, 2024. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002299.
- [7] Mu A, Okamoto Y, Katsuki Y, et al. The role of SLFN11 in DNA replication stress response and its implications for the Fanconi anemia pathway [J]. DNA Repair (Amst), 2024, 141(6): 103733. DOI: 10.1016/j.dnarep.2024.103733.
- [8] 陈志强,米贤军,刘君,等. 外周血循环肿瘤细胞检测在早期子宫颈癌浸润癌筛查中的临床价值 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(3): 415-419. DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2019.03.024.
- [9] Tabrizi-Nezhadi P, MotieGhader H, Maleki M, et al. Application of protein-protein interaction network analysis in order to identify cervical cancer miRNA and mRNA biomarkers [J]. Scientific World Journal, 2023, 2023(10): 6626279. DOI: 10.1155/2023/6626279.
- [10] 陈菁,刘岩,姜文静,等. miR-143-5p 和 miR-335-5p 在宫颈鳞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.
- [11] Wang X, Ji H, Yang Y, et al. Moxibustion regulates the BRG1/Nrf2/HO-1 pathway by inhibiting microRNA-222-3p to prevent oxidative stress in intestinal epithelial cells in ulcerative colitis and colitis-associated colorectal cancer [J]. J Immunol Res, 2024, 2024(5): 8273732. DOI: 10.1155/2024/8273732.
- [12] Fang Y, Zhang Q, Chen C, et al. Identification and comprehensive analysis of epithelial-mesenchymal transition related target genes of miR-222-3p in breast cancer [J]. Front Oncol, 2023, 13(8): 1189635. DOI: 10.3389/fonc.2023.1189635.
- [13] Jiang S, Zhou Y, Ye M, et al. Construction of an immune-related ceRNA network in cervical cancer based on HPV E6 splicing [J]. Front Oncol, 2022, 12(9): 979884. DOI: 10.3389/fonc.2022.979884.
- [14] 鲍亚玲,贾维宁,杨子娇. 高危型 HPV 感染患者阴道微生态特点及 miR-155、miR-222 表达水平的相关性分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(6): 648-652. DOI: 10.13350/j.cjpb.240606.
- [15] 陈青青,魏茜雪,严丽梅. HPV 感染宫颈癌组织 miR-222-3p 的表达及对宫颈癌细胞凋亡的影响 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(3): 342-347. DOI: 10.13350/j.cjpb.210321.
- [16] 薄晓莉,哈丽亚·哈力木别克,潘静,等. miR-222-3p 靶向 SOCS5 促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 100-104, 112. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.021.
- [17] König P, Eichhorn JM, Suparman E, et al. SLFN11 and ATR as targets for overcoming cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(8): 167448. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167448.
- [18] Scattolin D, Maso AD, Ferro A, et al. The emerging role of Schlafen-11 (SLFN11) in predicting response to anticancer treatments: Focus on small cell lung cancer [J]. Cancer Treat Rev, 2024, 128(4): 102768. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102768.
- [19] Simic I, Guzonjic A, Kotur Steviljevic J, et al. Correlation of systemic inflammation parameters and serum SLFN11 in small cell lung cancer-a prospective pilot study [J]. Biomedicine, 2024, 12(5):

976. DOI: 10.3390/biomedicines12050976.
- [20] Wang HX, Zhao ZP, Du XY, et al. SLFN11 promotes clear cell renal cell carcinoma progression via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(2): 54. DOI: 10.1007/s12032-023-02262-9.
- [21] Akashi H, Yachida N, Ueda H, et al. SLFN11 is a BRCA independent biomarker for the response to platinum-based chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer and clear cell ovarian carcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(1): 106-116. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0257.
- [22] 苗鸣殊, 孙鸿妍, 张晓天, 等. 宫颈癌中循环肿瘤细胞检测的研究进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(1): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.01.022.
- [23] Lawrence R, Watters M, Davies CR, et al. Circulating tumour cells for early detection of clinically relevant cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(7): 487-500. DOI: 10.1038/s41571-023-00781-y.
- [24] Antonouli S, Di Nisio V, Daponte N, et al. Cervical cancer genetic profile through circulating tumor DNA: What can we learn from blood [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 825. DOI: 10.3390/biom14070825.
- [25] 赵晓慧, 李爽. 循环肿瘤细胞、微小 RNA-196a、肿瘤特异性生长因子在宫颈癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系 [J]. *安徽医药*, 2023, 27(4): 814-818. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.042.
- [26] Jafari A, Farahani M, Abdollahpour-Alitappeh M, et al. Unveiling diagnostic and therapeutic strategies for cervical cancer: Biomarker discovery through proteomics approaches and exploring the role of cervical cancer stem cells [J]. *Front Oncol*, 2023, 13(2): 1277772. DOI: 10.3389/fonc.2023.1277772.
- [27] 吴清芬, 刘侃. 液基薄层细胞学检测、人乳头瘤病毒检测及阴道镜检查在宫颈癌前病变及宫颈癌筛查中的应用价值 [J]. *中国当代医药*, 2022, 29(32): 101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.32.027.
- [28] Fan Q, Ding H, Mo H, et al. Cervical cancer biomarker screening based on Raman spectroscopy and multivariate statistical analysis [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 317(6): 124402. DOI: 10.1016/j.saa.2024.124402.
- [29] 刘洁曦, 牟嫻, 王露, 等. MRI、血清鳞状细胞癌抗原在宫颈癌淋巴结转移及宫旁浸润诊断中临床价值 [J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(2): 139-143. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.07.
- [30] 王汇博, 陈慧君, 朱敏. 血清 AIF-1、Bmi-1、MAP19 联合诊断宫颈癌的价值分析 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(8): 971-975. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.015.
- [31] 陈博, 张露, 王青龙. 宫颈癌 FIGO 分期 III C 期诊治的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(3): 278-282. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.20.

(收稿日期: 2024-11-24)

(上接 289 页)

- [10] 戴兵, 吕新远, 刘驰. UBR5 对肝细胞癌临床病理特征和预后的影响及靶向治疗的潜在价值分析 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(3): 199-203. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.03.008.
- [11] Chen L, Yuan R, Wen C, et al. E3 ubiquitin ligase UBR5 promotes pancreatic cancer growth and aerobic glycolysis by downregulating FBPI via destabilization of C/EBPalpha [J]. *Oncogene*, 2021, 40(2): 262-276. DOI: 10.1038/s41388-020-01527-1.
- [12] Song M, Yeku OO, Rafiq S, et al. Tumor derived UBR5 promotes ovarian cancer growth and metastasis through inducing immunosuppressive macrophages [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6298-6308. DOI: 10.1038/s41467-020-20140-0.
- [13] Gong G, She J, Fu D, et al. CircUBR5 acts as a ceRNA for miR-1179 to up-regulate UBR5 and to promote malignancy of triple-negative breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6): 2539-2557.
- [14] Sun J, Yang X, Zhang R, et al. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/beta-catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4): 834-844. DOI: 10.1002/cam4.1040.
- [15] Eblen ST, Bradley A. MOAP-1. UBR5 and cisplatin resistance in ovarian cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2017, 6(Suppl 1): S18-S21. DOI: 10.21037/ter.2017.02.01.
- [16] 刘庄, 孙颖, 王钦, 等. miR-515-5p 靶向 ITLN2 对子宫内膜基质细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2024, 44(1): 44-50. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20230214-00055.
- [17] Pavai DR, Di Virgilio TG, Skipworth R, et al. The emerging role of Intelectin-1 in cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(6): 7678-7689. DOI: 10.3389/fonc.2022.767859.
- [18] Au-Yeung CL, Yeung TL, Achreja A, et al. ITLN1 modulates invasive potential and metabolic reprogramming of ovarian cancer cells in omental microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3546-3556. DOI: 10.1038/s41467-020-17383-2.
- [19] Li D, Zhao X, Xiao Y, et al. Intelectin 1 suppresses tumor progression and is associated with improved survival in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 16168-16182. DOI: 10.18632/oncotarget.3753.
- [20] Li J, Tao HS, Yuan T, et al. Intelectin-1 is a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(48): 36474-36488. DOI: 10.1097/MD.00000000000036474.
- [21] Hu J, Liu T, Fu F, et al. Omentin1 ameliorates myocardial ischemia-induced heart failure via SIRT3/FOXO3a-dependent mitochondrial dynamical homeostasis and mitophagy [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 447-456. DOI: 10.1186/s12967-022-03642-x.

(收稿日期: 2024-04-27)