

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.027

miRNA 在宫颈癌诊断中的应用价值*

黄纪君 综述,陈小华[△]审校
韶关学院医学院,广东韶关 512000

摘要:宫颈癌是全球女性第二大常见恶性肿瘤,也是发展中国家女性因癌症死亡的最主要原因。微小 RNA(miRNA)是一类由 18~25 个核苷酸组成的非编码单链小 RNA,具有调节基因表达的功能。不同 miRNA 在人乳头瘤病毒相关宫颈癌的发生和发展中发挥重要作用。miRNA 对宫颈癌的早期诊断具有重要意义,并且非常有希望成为宫颈癌诊断的新标志物及其治疗的新靶点。

关键词:宫颈癌; 微小 RNA; 诊断

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1459-04

Value of miRNA in the diagnosis of cervical cancer*

HUANG Jijun, CHEN Xiaohua[△]

School of Medicine, Shaoguan University, Shaoguan, Guangdong 512000, China

Abstract: Cervical cancer is the second most common malignant tumor among women in the world, and it is also the main cause of cancer deaths among women in developing countries. microRNA (miRNA) is a non coding single stranded RNA composed of 18—25 nucleotides, which has the function of regulator gene expression. Different miRNA plays important roles in the occurrence and development of human papillomavirus related cervical cancer. miRNA is of great significance and has great potential as a new marker for the early diagnosis of cervical cancer and therapeutic target.

Key words: cervical cancer; microRNA; diagnosis

微小 RNA(miRNA)是一类机体内源性表达的小分子非编码单链 RNA,广泛参与基因转录后水平的调控,其在宫颈癌的发生、侵袭、转移和复发中起着重要作用,与宫颈癌患者的预后密切相关。宫颈癌是一种妇科常见的恶性肿瘤,发病率位居女性恶性肿瘤第 2 位,仅次于乳腺癌,在全球新发癌症中占 9%。因为转移和耐药性等问题,宫颈癌病死率很高,严重威胁女性健康。此外,宫颈癌的发病率也趋于年轻化。直至目前,宫颈癌仍然不能被早期诊断,只有在肿瘤扩散和转移时才出现症状。因此,寻找有效的分子标志物指导宫颈癌的诊断和预后评估是临床研究的热门话题。miRNA 作为非编码的小分子 RNA,通过与靶基因的匹配位点直接相互作用,引发 miRNA 降解或翻译抑制来调节靶基因表达。miRNA 表达失调被认为与癌症的发生、发展密切相关,本文对 miRNA 与宫颈癌之间关系的最新研究进展综述如下。

1 miRNA 概述

miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的非编码 RNA。在肿瘤中,miRNA 可以与靶基因的 3'-非

翻译区(3'-UTR)完全或不完全配对结合,从而参与包括对肿瘤发展调控在内的多种生物过程,这些过程包括细胞生长、发育、凋亡、生存和转移。王凤翔等^[1]研究发现 miRNA 既具有致癌作用,也具有抑癌作用。随着 miRNA 在癌症中的重要作用被揭示,越来越多的研究开始探讨其作为癌症治疗靶点的应用价值,尤其是在找到肿瘤发展过程中的关键 miRNA 之后。

2 miRNA 在宫颈癌中的表达

目前已有研究表明,肿瘤的发生、发展与多种 miRNA 相关,且 miRNA 的表达具有时间特异性和空间特异性。大量的 miRNA 在宫颈癌中异常表达,根据它们在宫颈癌发生过程中的作用,将其分为促癌 miRNA 和抑癌 miRNA。笔者分析了与宫颈癌细胞的 miRNA 表达的 7 篇相关文献,将与宫颈癌明显相关的 miRNA 总结见表 1。

郝艳芳等^[2]研究 miRNA-195 可通过靶向调控 CCND2 和 MYB 表达抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移,进而参与宫颈癌的发生、发展。王君等^[3]认为 miR-144 通过调控下游靶基因(如 VEGF、MAPK6)抑制宫

* 基金项目:韶关学院医学院科研项目(EKY201905)。

△ 通信作者, E-mail:jackchan_sgumc@sgu.edu.cn。

颈癌细胞的增殖、转移、侵袭,其在宫颈癌患者的新鲜癌组织及血清中水平明显下调,为 miR-144 作为宫颈癌早期诊断的标志物提供了依据。方艳惠等^[4]研究发现,宫颈癌的临床分期越高,DCUN1D1 的 mRNA 表达水平越高,而 miR-496 表达水平越低,miR-496 通过调控 DCUN1D1 抑制宫颈癌的发生、发展。玛依努尔·尼牙孜等^[5]通过实时荧光定量聚合酶链反应检测,发现在宫颈癌组织中 miR-150 表达明显下调,MUC4 表达水平明显上调,miR-150 可能通过下调 MUC4 表达水平抑制宫颈癌细胞的生长和侵袭。廉

静等^[6]采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测不同宫颈组织,发现 miRNA-612 在宫颈癌组织中表达下调。高森等^[7]研究发现 miR-137 靶向调控 Wnt5a 表达抑制宫颈癌细胞生长。方金华等^[8]发现 miR-136-5p 靶向抑制 MCM5 表达,认为前者在宫颈癌发生、发展中充当抑癌因子,可以参与抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

总之,miRNA 可通过调控不同靶基因影响宫颈癌细胞的增殖、凋亡、侵袭,可作为宫颈癌治疗的新靶点。

表 1 宫颈癌中 miRNA 的表达情况及其意义

miRNA	表达水平	靶基因	在宫颈癌中的意义	参考文献
miR-195	下调	CCND2/MYB	抑制宫颈癌细胞的增殖	[2]
miR-144	下调	VEGF/MAPK6	抑制宫颈癌细胞的增殖、转移、侵袭	[3]
miR-496	下调	DCUN1D1	抑制宫颈癌细胞的增殖、转移、侵袭	[4]
miR-150	下调	MUC4	抑制宫颈癌细胞的生长和侵袭	[5]
miR-612	上调	—	抑制宫颈癌细胞增殖	[6]
miR-137	下调	Wnt5a	抑制宫颈癌细胞生长	[7]
miR-136-5p	下调	MCM5	抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭	[8]

注:—为无该项。

3 不同 miRNA 分类在宫颈癌诊断中的应用

TEPE 等^[9]探讨了参与自噬的 miRNA 在宫颈癌中的表达,并分析了此类 miRNA 的潜在诊断和预后判断价值,发现 miR-520e-5p 在宫颈癌组织中下调,而 miR-96-5p、miR-17-5p、miR-130a-5p 和 miR-520b-5p 在宫颈癌组织中上调,此类 miRNA 与鳞状细胞癌(SCC)患者的总生存期明显相关,所以可作为宫颈癌的重要诊断标志物。ZHENG 等^[10]研究发现宫颈癌组织中 miR-30d-5p、let-7a-3p、let-7d-3p、miR-215-5p 水平下调,miR-144-5p、miR-182-5p、miR-183-5p、miR-4443 水平上调。此外,WANG 等^[11]研究发现,血浆中 miR-21 表达水平上调,以及 miR-214、miR-34a 和 miR-200a 表达水平下调与宫颈病变的严重程度有关。王妮娜等^[12]研究发现血清 HE4、TK1、miRNA-18a 表达水平与中晚期宫颈癌患者放化疗敏感性相关,对患者放化疗敏感性均具有较好的预测价值。蒋露等^[13]采用 RT-PCR 检测血清外泌体 miRNA-223 的表达水平,发现血清外泌体 miRNA-223 表达水平越高,患者的预后越差。荆菁华等^[14]认为血清 miRNA-196a 联合糖类抗原(CA)19-9、CA125 检测能够明显提高宫颈癌的诊断效能,有助于宫颈癌的早期筛查及诊疗。叶玲红等^[15]分析了 miRNA-424、miRNA-375、miRNA-34a、miRNA-92a、miRNA-93 检测联合经阴道彩色多普勒超声(TVCDS)检查诊断宫颈癌的

临床价值,选择 133 例宫颈癌患者作为观察组,130 例宫颈上皮瘤变患者作为病例对照组,130 例子宫良性病变患者作为健康对照组,比较 3 组 miRNA-424、miRNA-375、miRNA-34a、miRNA-92a、miRNA-93 的表达水平,发现血清 miRNA 检测联合 TVCDS 检查诊断宫颈癌具有无创、灵敏度高、特异度高等优势,对宫颈癌的诊断及预后判断均具有指导价值。

3.1 miR-9-5p 在人类中,miR-9 由 3 个不同的基因编码(miR-9-1、miR9-2 和 miR-9-3),3 个基因分别位于 1q22、5q14.3 和 15q26.1。3 个不同的位点上均存在 miR-9 序列,再加上高度的序列保守性,表明这种 miRNA 在细胞周期和癌症的发展中起着重要作用。miRNA 的表达差异提示不同的人乳头瘤病毒(HPV)可能有不同的感染模式,因此,关键 miRNA 的表达水平可能受到不同感染模式的影响。这种情况反映了有关宫颈癌中 miRNA 表达水平差异研究所面临的挑战,因为目前对 HPV 感染模式尚未完全认识,而且几乎不可能确定 HPV 检测呈阳性的患者何时开始感染,以及在采样时感染持续了多长时间^[16]。BABION 等^[17]更详细地研究了 miR-9 在最常见的宫颈癌类型中的作用,发现 miR-9 的表达水平受肿瘤组织类型和 HPV 类型的影响,miR-9-5p 靶向调控 Twist1 和 Cdh1,因为上皮间质转化(EMT)表型是通过低水平的 miR-9-5p 实现的,这有助于通过 Twist1

上调 Cdh2 水平。

3.2 miR-21-5p miR-21 在哺乳动物细胞中大量表达,其水平上调与许多癌症有关。LIU 等^[18]报道,与宫颈低度鳞状上皮内病变(LSIL)相比,miR-21 在宫颈癌中的表达水平上调,尤其是在 HPV16 型感染的宫颈癌中。相反,感染 HPV52 和 HPV58 型的宫颈癌组织中 miR-21 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这些结果表明,miR-21 可能是反映 HPV 感染的一项有价值的生物标志物,特别是在 HPV16 型感染中。miR-21 靶向基因与癌症发生紧密相关,如 PTEN、PDCD4、RECK 和 STAT3 等基因,研究表明,miR-21 过表达可能导致 PDCD4 表达下调,从而通过 NF- κ B 抑制炎症过程^[19]。

3.3 miR-29 miR-29 家族由 miR-29a、miR-29b-1、miR-29b-2 和 miR-29c 组成,编码 2 个基因簇。研究表明,miR-29a 在肿瘤中表达下调。ZAMANI 等^[20]的研究表明,与对照组织比较,宫颈癌组织中 miR-29 的表达水平明显降低,表明 miR-29a 可能在宫颈癌进展中作为肿瘤抑制因子发挥作用。miR-29a 参与了直接针对 SIRT1mRNA 的 3'-UTR 的迁移、入侵和 EMT^[21]。研究已经证明 miR-29a 通过下调 DNMT3a 和 Dnmt3b 来调节宫颈癌中的 p16 甲基化模式,miR-29a 调控 HSP47,在胶原分子成熟过程中起关键作用^[22]。

4 miRNA 在宫颈癌中的诊断价值

目前,临床上主要以宫颈脱落细胞检查、阴道镜检查、HPV DNA 分型检测和宫颈组织活检等方法确诊宫颈癌,但费用高、过程复杂、耗时长、创伤大、依从性差。而血清 miRNA 检测具有创伤小、操作简便、快速、重复性好等特点,对宫颈癌具有较好的诊断价值。近年来,许多学者对 miRNA 在宫颈癌发生、发展中的机制进行了深入研究。高春燕等^[23]通过荧光定量聚合酶链反应检测 miR-18a、miR-223、miR-378 相对表达水平,发现 miR-18a、miR-223、miR-378 在宫颈癌组织中呈高表达,证实 miR-18a、miR-223、miR-378 相对表达水平对宫颈癌具有一定诊断价值。虽然血清中的 miRNA 对 HPV 阳性的宫颈癌具有一定的诊断价值,但是单一标志物的检测灵敏度和特异性都较低,因此,可以联合检测多种 miRNA,并评估其作为宫颈癌肿瘤标志物的诊断价值。付芳华^[24]认为血清 miR-32-5p 和 miR-409-3p 联合检测诊断和预测宫颈癌患者 3 年内出现死亡的效能明显优于单项指标。叶梦茜等^[25]研究发现,高分辨率 MRI 可准确显示宫颈癌的征象,miR-135a-5p、miR-373 在宫颈癌患者血清中呈异常高表达,3 项联合对宫颈癌的诊断价值较高。在宫颈癌发展的每个阶段几乎都存在 miRNA 的变

化,这些 miRNA 的高表达可能有利于宫颈癌的诊断和病情监测。

5 小结与展望

miRNA 的异常表达与宫颈癌的发生、发展和预后密切相关,其作为宫颈癌诊断的标志物和治疗的新靶点非常有前景。然而,有关 miRNA 的研究还面临着许多问题,如 miRNA 检测成本高、研究样本少等,选择合适的标志物用于宫颈癌的诊断和预后判断仍需通过多中心、大样本、多方位的研究来验证。随着宫颈癌 miRNA 研究的深入,将来会有更加具体的调控途径被揭示,这有助于宫颈癌的诊断、治疗和预后判断。

参考文献

- [1] 王凤翔,廖鸿力,林鹏. miRNA-210 在乳腺组织中的表达及对肿瘤细胞恶性行为的影响[J]. 中国妇幼保健,2021,36(24):5773-5776.
- [2] 郝艳芳,刘亚荣,黄玲玲. miRNA-195 靶向调控 CCND2 和 MYB 抑制宫颈癌细胞增殖、迁移的机制研究[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(1):130-135.
- [3] 王君,俞彩仙,王侠. miR-144 在宫颈癌中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2021,48(3):328-332.
- [4] 方艳惠,康晓丽,朱巧英. miR-496 靶向调控 DCUN1D1 抑制宫颈癌发生发展机制研究[J]. 实用医学杂志,2022,38(2):139-144.
- [5] 玛依努尔·尼牙孜,伊力努尔·哈力甫,王琳. microRNA-150 通过下调 MUC4 抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭[J]. 现代妇产科进展,2022,31(1):41-45.
- [6] 廉静,张露文,陈勃同. miRNA-612 表达水平对宫颈癌细胞增殖的影响[J]. 中国实验诊断学,2021,25(12):1762-1764.
- [7] 高森,刘莉,关阿娜. miR-137 靶向调控 Wnt5a 表达对宫颈癌细胞生长的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(24):5648-5652.
- [8] 方金华,原二芳,张亚芳. MicroRNA-136-5p 通过靶向调控 MCM5 抑制宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(11):1385-1388.
- [9] TEPE N B, BOZGEYIK E, BOZDAG Z, et al. Identification of autophagy-associated miRNA signature for the cervical squamous cell cancer and high-grade cervical intraepithelial lesions[J]. Reprod Biol,2021,21(3):100536.
- [10] ZHENG M, HOU L, MA Y, et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors[J]. Mol Cancer,2019,18:76.
- [11] WANG H, ZHANG D, CHEN Q. Plasma expression of miRNA-21,-214,-34a,and-200a in patients with persistent HPV infection and cervical lesions[J]. BMC Cancer,2019,19(1):986.

[12] 王妮娜,崔翠花. 血清 HE4、TK1、miRNA-18a 在预测中晚期宫颈癌化疗敏感性中的价值[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(35):102-104.

[13] 蒋露,周静,唐姣. 血清外泌体 miRNA-223 在宫颈癌诊断及预后评价中的价值研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2021,40(1):52-57.

[14] 荆菁华,史九波,史玲玲. 血清 miRNA-196a 联合糖类抗原 125、糖类抗原 19-9 对宫颈癌的诊断价值[J]. 癌症进展, 2021,19(3):298-301.

[15] 叶玲红,陈方红,姚奏英. 血清 miRNA 联合经阴道彩色多普勒超声诊断宫颈癌的临床研究[J]. 全科医学临床与教育,2019,17(12):1068-1071.

[16] FARZANEHPOUR M, MOZHGANI S H, JALILVAND S, et al. Serum and tissue miRNAs: potential biomarkers for the diagnosis of cervical cancer[J]. Virol J, 2019, 16(1):116.

[17] BABION I, JASPERS A, VAN SPLUNTER A P. miR-9-5p exerts a dual role in cervical cancer and targets transcription factor TWIST1[J]. Cells, 2019, 9(1):65.

[18] LIU M, WANG W, CHEN H, et al. miR-9, miR-21, miR-27b, and miR-34a expression in HPV16/58/52-infected cervical cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 16:2474235.

[19] BAUTISTA-SÁNCHEZ D, ARRIAGA-CANON C, PEDROZA-TORRES A, et al. The promising role of miR-21 as a cancer biomarker and its importance in rna-based therapeutics[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20:409-420.

[20] ZAMANI S, HOSSEINI S M, SOHRABI A. miR-21 and miR29-a: potential molecular biomarkers for HPV genotypes and cervical cancer detection[J]. Microna, 2020, 9(4):271-275.

[21] NAN P, NIU Y, WANG X. miR-29a function as tumor suppressor in cervical cancer by targeting SIRT1 and predict patient prognosis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6917-6925.

[22] WANG A, XU Q, SHA R. microRNA-29a inhibits cell proliferation and arrests cell cycle by modulating p16 methylation in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 21(4):272.

[23] 高春燕,舒新军,曹丽娟. miR-18a、miR-223、miR-378 在宫颈癌组织中的表达及相关性研究[J]. 中国性科学, 2022,31(1):94-97.

[24] 付芳华. 血清 miR-32-5p、miR-409-3p 表达在宫颈癌诊断和预后中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(21):3084-3088.

[25] 叶梦茜,千金妮,张敏鸽. 高分辨率 MRI 联合微小 RNA-135a-5p、微小 RNA-373 对宫颈癌的诊断价值研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(19):2084-2089.

(收稿日期:2022-09-23 修回日期:2023-01-28)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.028

生物标志物在局限性肾癌术后预后判断中的价值

任有为¹综述,管晓东^{2△}审校

1. 长治医学院,山西长治 046000; 2. 山西省运城市中心医院泌尿外科,山西运城 044000

摘要:肾癌是泌尿系统最常见和最致命的恶性肿瘤之一,并且在组织学、遗传学和肿瘤行为方面存在异质性,其发病机制复杂,发病率已连续 20 年上升。目前,除了分级和分期的组织学标准外,缺乏用于评估肾癌预后的生物标志物,该文就癌基因和相关预后模型、微小 RNA、循环肿瘤 DNA 和循环游离 DNA、程序性死亡配体-1 在局限性肾癌患者肾切除术后预后判断价值进行综述。

关键词:肾癌; 癌基因; 预后; 微小 RNA; DNA; 程序性死亡配体-1

中图分类号:R737.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1462-05

Value of biomarkers in prognosis of localized renal carcinoma after surgery

REN Youwei¹, GUAN Xiaodong^{2△}

1. Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China; 2. Department of Urology, Yuncheng Central Hospital of Shanxi Province, Yuncheng, Shanxi 044000, China

Abstract: Renal carcinoma is one of the most common and deadly malignancies of the urinary system. It is heterogeneous in histology, genetics and tumor behavior. Its pathogenesis is complex and its incidence has been increasing for 20 years. In addition to histological criteria for grading and staging, biomarkers for evaluating renal cancer prognosis are currently lacking. This review reviews the prognostic value of oncogenes and associated prognostic models, microRNA, circulating tumor DNA and circulating free DNA and procedural death lig-

△ 通信作者, E-mail: 727629095@qq.com.