

· 论著 ·

分析miR-193a与miR-146a在宫颈癌中的表达水平及HPV感染的关系*

侯园峥* 范 瑞 吴光锋 付勇先
南阳市第一人民医院(河南 南阳 473000)

【摘要】目的 研究miR-193a与miR-146a在宫颈癌(CC)患者中的表达水平及HPV感染的关系。方法 选取我院2019年6月至2022年6月收诊CC患者113例为研究组。同时收集同期在本院进行体检被诊断出宫颈炎的患者50例作为本次研究的对照组。采用荧光定量PCR法(qRT-PCR)检测患者宫颈刮片获取的细胞中miR-193a与miR-146a相对表达水平与诊断价值。通过相关性分析miR-193a与miR-146a之间的相关性。根据患者HPV阳性情况分组,比较miR-193a与miR-146a在HPV阳性与阴性患者中的差异和诊断价值。结果 miR-193a与miR-146a在研究组中的表达要显著低于对照组患者($P<0.001$)。miR-193a与miR-146a在宫颈癌患者中的曲线下面积为0.955和0.898。miR-193a与miR-146a两者之间呈正相关($r=0.660$, $P<0.001$)。HPV阳性组患者中miR-193a和miR-146a水平要显著低于阴性组患者($P<0.05$)。miR-193a与miR-146a在宫颈癌HPV患者中的曲线下面积为0.851和0.601。结论 miR-146a和miR-193a在宫颈癌患者中低表达,并且miR-193a在宫颈癌HPV阳性患者中的表达显著,可作为潜在的诊断指标。

【关键词】miR-193a; miR-146a; 宫颈癌; 人乳头瘤病毒感染

【中图分类号】R711.74

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191494)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.5.038

Analysis of miR-193a and miR-146a Expression Levels and HPV Infection in Patients with Cervical Cancer*

HOU Yuan-zheng*, FAN Rui, WU Guang-feng, FU Yong-xian.
Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression levels of miR-193a and miR-146a in cervical cancer (CC) patients and HPV infection. **Methods** 113 cases of CC patients admitted to our hospital from June 2019 to June 2022 were selected as the study group. Meanwhile, 50 patients who were diagnosed with cervicitis during the same period of physical examination in our hospital were collected as the control group of this study. Fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels and diagnostic value of miR-193a and miR-146a in cells obtained from patients' cervical scrapings. The correlation between miR-193a and miR-146a was analyzed by correlation. Patients were grouped according to their HPV-positive status, and the differences and diagnostic value of miR-193a and miR-146a were compared between HPV-positive and negative patients. **Results** The expression of miR-193a and miR-146a was significantly lower in the study group than in the control patients ($P<0.001$). miR-193a and miR-146a had an area under the curve of 0.955 and 0.898 in patients with cervical cancer. miR-193a and miR-146a showed a positive correlation between the two ($r=0.660$, $P<0.001$). miR-193a and miR-146a levels were significantly lower in the HPV-positive group than in the negative group ($P<0.05$). miR-193a and miR-146a had an area under the curve of 0.851 and 0.601 in patients with cervical cancer HPV. **Conclusion** miR-146a and miR-193a are lowly expressed in patients with cervical cancer, and miR-193a was significantly expressed in HPV-positive patients with cervical cancer, which can be used as a potential diagnostic indicator.

Keywords: miR-193a; miR-146a; Cervical Cancer; Human Papillomavirus Infection

1 资料与方法

1.1 一般资料 宫颈癌(cervical cancer, CC)是一种在子宫阴道部和宫颈管发生的恶性肿瘤,对女性的身体健康造成较大威胁^[1]。根据统计数据显示^[2],2018年全球宫颈癌的新发病例约为57万例,死亡病例约为31万例,成为对女性健康严重威胁的疾病之一。目前,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是引起宫颈癌的已知病因,但并非所有的HPV感染都会进展为宫颈癌,大部分的HPV感染会自行清除,只有无法清除的才会导致持续感染^[3-5]。近年来,微小RNA(microRNA, miR)被发现是一种内源性的小分子RNA,它在肿瘤、代谢和内分泌等方面发挥着多种功能^[6-7]。miR-

193a和miR-146a在炎症反应和免疫调节中扮演着重要角色^[8-9]。此外,已经有研究发现miR-193a参与了宫颈癌的发生和发展,但与HPV感染是否存在联系仍不清楚^[10]。本研究旨在分析miR-193a和miR-146a在宫颈癌患者中的表达水平以及与HPV感染的关系,为临床诊断提供参考依据。

选取我院2019年6月至2022年6月收诊CC患者113例为研究组。同时收集同期在本院进行体检被诊断出宫颈炎的患者50例作为本次研究的对照组。

纳入标准:经组织病理检查明确诊断;初次诊断病例;临床病理资料完整者。排除标准:曾接受化疗、放疗及宫颈病变药物治疗者;合并全身各器官其他恶性肿瘤者;合并肝肾疾病

【第一作者】侯园峥,女,技师,主要研究方向:病理技术。E-mail:hyj92786@126.com

【通讯作者】侯园峥

及免疫系统疾病者；近期有阴道用药史。本次研究通过本院医学伦理委员会批准进行。所有患者对本次研究均知情，并签署知情同意书。

1.2 HPV检测 采用扩张器暴露受试者的宫颈，然后使用无菌棉签插入宫颈管中并顺时针旋转3周。随后，取出棉签并放入专用细胞保存液中备用。使用了聚合酶链反应试剂盒来检测和分型HPV。

1.3 荧光定量PCR法(qRT-PCR) 采用TRIzol(Invitrogen, USA)对收集到的细胞进行总RNA提取，然后使用PrimeScript RT Master Mix进行逆转录，获得cDNA。实时PCR分析是在ABI7500仪上进行的，使用SYBR Select Master Mix(中国大连，塔卡拉)进行PCR扩增，反应体系与反应条件按照试剂盒说明书进行操作。使用U6作为本次研究内参。相对倍数变化通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法算出^[11]。miR-193a上游引物5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'，下游引物5'-AACCAATTGGGTCTTTGCGGGC-3'；miR-146a上游引物5'-CATGGGTGTGTGTCAGTGTGTCAGAGCT-3'，下游引物5'-TGCCTTCTGTCTCCAGTCTTCCAA-3'；U6上游引物5'-TCTTCGTCATCACATATACTAAAT-3'，下游引物5'-CTCTTCACGAATTTTCGTGTCAT-3'。

1.4 结果测量 (1)分析研究组与对照组患者临床资料的差异。(2)比较研究组与对照组患者miR-193a与miR-146a的差异水平。(3)通过受试者工作特征(ROC)曲线分析miR-193a与miR-146a在CC中的诊断价值。(4)通过相关性分析miR-193a与miR-146a之间的相关性。(5)根据患者HPV阳性情况分组，比较miR-193a与miR-146a在HPV阳性与阴性患者中的差异和诊断价值。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件对数据结果进行统计学分析，所有图形结果使用Graphpad8(深圳天睿奇软件科技有限公司)软件进行绘制。计数资料以(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用t检验；对非正态分布数据采用四分位数表示，采用Mann-Whitney U检验；诊断预测价值采用ROC曲线分析；采用皮尔森检验分析miR-193a与miR-146a之间的相关性。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 比较对照组与研究组患者的临床资料发现，两组患者的年龄、体重指数、孕次、产次、婚姻情况以及绝经情况均不存在统计学差异($P > 0.05$)，见表1。

表1 两组患者基线资料比较				
变量	对照组(n=50)	研究组(n=113)	t/ χ^2 值	P值
年龄	45.8±4.5	44.7±5.2	1.296	0.196
体重指数	23.45±2.70	22.90±2.88	1.146	0.254
孕次	3.50±1.48	3.42±1.66	0.293	0.770
产次	2.14±0.84	2.05±0.77	0.669	0.504
婚姻情况(已婚/离异)	44/6	90/23	1.654	0.198
绝经情况(是/否)	16/34	41/72	0.279	0.597

2.2 miR-193a与miR-146a在CC患者中的表达与诊断价值 通过检测发现，miR-193a与miR-146a在研究组中的表达要显著低于对照组患者，存在统计学差异($P < 0.001$)，见表2。通过分析发现，miR-193a与miR-146a在CC患者中的曲线下面积为0.955和0.898。miR-193a的特异度为92.00%，灵敏度为86.73%，约登指数为78.73%。miR-146a特异度为98.00%，灵敏度为74.34%，约登指数为72.34%。见图1。

2.3 miR-193a与miR-146a的相关性分析 通过比较对照组与研究组患者miR-193a与miR-146a表达的相关性发现，miR-193a与miR-146a两者之间呈正相关($r = 0.660$, $P < 0.001$)。

2.4 miR-193a与miR-146a在HPV阳性中的表达与诊断价值 根据患者HPV检测结果将患者分为HPV阳性组(n=94)和HPV阴性组(n=19)。通过比较发现HPV阳性组患者中miR-193a和miR-146a水平要显著低于阴性组患者，存在统计学差异($P < 0.05$)，见表3。通过分析发现，miR-193a与miR-146a在CCHPV患者中的曲线下面积为0.851和0.601。miR-193a的特异度为65.59%，灵敏度为100.00%，约登指数为65.59%。miR-146a特异度为74.19%，灵敏度为63.16%，约登指数为37.35%。见图2。

表2 miR-193a与miR-146a在CC中的表达水平				
变量	对照组(n=50)	研究组(n=113)	t值	P值
miR-146a	1.04±0.11	0.75±0.20	-11.904	<0.001
miR-193a	1.07±0.13	0.68±0.18	-15.357	<0.001

表3 miR-193a与miR-146a在HPV阳性中的表达				
变量	HPV阳性组(n=94)	HPV阴性组(n=19)	Z值	P值
miR-146a	0.62[0.57,0.83]	0.74[0.64,0.86]	-2.451	0.048
miR-193a	0.51[0.48,0.57]	0.71[0.58,0.86]	-4.744	<0.001

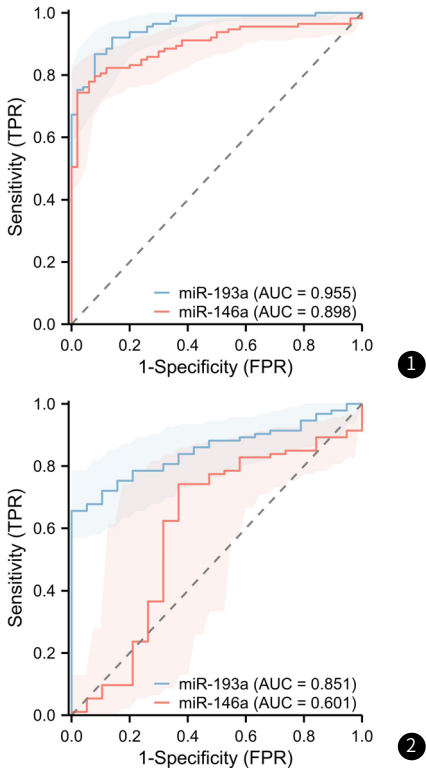


图1 miR-193a与miR-146a在CC患者中的诊断ROC曲线。图2 miR-193a与miR-146a在CCHPV阳性患者中的诊断ROC曲线。

3 讨论

CC是一种常见的妇科恶性肿瘤，由于早期CC缺乏明显特征，许多患者在确诊时已经处于晚期^[12]。目前，手术仍然是主要的治疗方法。然而，CC患者常常存在较大的局部病灶、宫旁浸润和淋巴结转移等情况，这导致手术无法取得最佳效果，且复发风险很高^[13-14]。因此，随着医疗技术的进步，人们对分子生物学的研究证实了miRNAs与肿瘤疾病之间的关系，这也成为临床研究的关注点。本研究的目的是探讨miR-193a和miR-146a在CC的诊断和预后中的重要性。

miR-193a和miR-146a是两种关键的微小RNA，它们在宫颈癌(CC)的发生和发展中发挥重要作用^[15]。miR是一类非编码RNA，它们通过调节特定基因的表达参与多种生物学过程，其中包括癌症的发生^[16]。研究中发现，miR-193a和miR-146a在研究组中的表达显著低于对照组患者。此外，通过分析发现miR-193a和miR-146a在CC患者中的曲线下面积分别为0.955和0.898，这证明了它们在CC的发生和发展中的重要作用。之前的研究也发现^[17]高危型HPV感染可能导致阴道微生态环境紊乱，以及宫颈脱落细胞miR-146a和miR-155的高表达，进而增加宫颈病变的严重程度。此外，另一项研究发现^[18]miR-146a和miR-196a基因的多态性可能是本地区高危型HPV感染女性CC易感的一个因素，并且这些基因的mRNA水平在CC的诊断中具有一定价值。这些研究都表明miR-146a与CC的病变密切相关。而本研究的相关性分析发现miR-146a与miR-193a呈正相关，这证明了它们在CC发展中可能存在相互作用或协同效应。这些发现强调了在CC中深入研究这些microRNAs作用的重要性。此前的研究也发现^[19]miR-193a在CC细胞中表达较低，通过上调调节miR-193a可以抑制CC细胞的生长和转移，这从侧面验证了本研究的结果。

HPV感染与宫颈癌发生密切相关，尤其是由高危型HPV16和HPV18引起的感染。这些病毒会通过性接触传播，并在宫颈细胞内引起持续感染^[20]。长期的高危型HPV感染会导致宫颈细胞发生遗传和表观遗传改变，从而促进癌变^[21]。在这项研究中，本文进一步分析了HPV阳性患者与阴性患者在miR-146a和miR-193a表达上的差异。研究发现，在HPV阴性患者中，miR-146a和miR-193a的相对表达水平明显高于阳性组患者。此外，miR-146a和miR-193a的曲线下面积分别为0.601和0.851，这表明在HPV阴性患者中，miR-146a和miR-193a的相对表达水平较高，可能在HPV感染和宫颈癌发生发展过程中起到调节作用。这项发现可能揭示了miR-146a和miR-193a在宫颈癌发病机制中的潜在角色，尤其是在与HPV感染相关的病变中。此外，这些结果还为早期诊断和治疗宫颈癌提供了新的生物标志物和治疗靶点。

然而，本次研究还是存在一些不足。例如本研究仅纳入了113例CC患者作为研究组，50例宫颈炎患者作为对照组，样本量较小。增加样本量将提高结果的统计学功效。其次，本次研究并未对患者进行长期随访，miR与患者生存之间是否存在联系仍需要更多的数据来验证。我们希望在后续的研究中开展大范围的前瞻性研究，对患者进行长期随访来验证我们的研究结论。

综上所述，miR-146a和miR-193a在CC患者中低表达，并且miR-193a在CCHPV阳性患者中的表达显著，可作为潜在的诊断指标。

参考文献

- [1] 武红, 冯海芹, 杨丽萍. 构建和验证年轻宫颈癌患者生存预测模型: 基于SEER数据库的分析研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(6): 636-638.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 乌兰娜, 李瑞珍, 刘志红, 等. LCT、HPV检测及宫颈多点小活检在宫颈癌筛查的应用[J]. 罕少疾病杂志, 2011, 18(3): 16-18, 38.
- [4] 张娟梅, 戴北飞. 电子阴道镜引导下HPV与TCT检测在宫颈病变诊断中的作用分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(5): 70-71.
- [5] 刘丹, 万浪, 岑瑞祥, 等. miR-193a-3p/E2F6调控细胞焦亡在鼻咽癌中的机制研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2023, 30(11): 686-692.
- [6] 郭丽宁, 常蕊, 杨杰, 等. MUC4、CUEDC2、miR-193a-5p在子宫内膜癌组织中的表达及其临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(22): 2716-2721.
- [7] 李琪儿, 胡桂梅, 沈慈益. LncRNA Linc00152靶向miR-193a-3p对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1296-1304.
- [8] 任喜梅, 贾平, 许平分, 等. miR-146a在宫颈癌中表达水平及与临床病理参数和预后的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1873-1876.
- [9] 胡启明, 丁波, 崔毓桂, 等. miR-146a前体多态性对宫颈癌细胞增殖的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(6): 676-681.
- [10] Wan S, Ni G, Ding J, et al. Long noncoding RNA FBXL19-AS1 expedites cell growth, migration and invasion in cervical cancer by miR-193a-5p/PIN1 signaling[J]. Cancer Management and Research, 2020, 12: 9741-9752.
- [11] Bubner B, Baldwin I T. Use of real-time PCR for determining copy number and zygosity in transgenic plants[J]. Plant Cell Reports, 2004, 23: 263-271.
- [12] 严丹. 临床-DWI+DCE-MRI多参数术前诊断宫颈转移性淋巴结的模型构建与验证[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(8): 125-128.
- [13] 柳丽, 何悦明, 杨振涛. MRI扩散加权成像及其定量参数在宫颈癌的诊断和术前分期中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(3): 124-126.
- [14] 钟学进, 曾涛. 宫颈癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(20): 3072-3075.
- [15] Lambert K A, Roff A N, Panganiban R P, et al. MicroRNA-146a is induced by inflammatory stimuli in airway epithelial cells and augments the anti-inflammatory effects of glucocorticoids[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205434.
- [16] Fan X, Wang Y. Circular RNA circSPATA6 inhibits the progression of oral squamous cell carcinoma cells by regulating TRAF6 via miR-182[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13: 1817-1829.
- [17] 李晓丽, 邢秀月, 温林燕. 高危型HPV感染对阴道微生态失衡及miR-146a、miR-155表达的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(7): 818-822.
- [18] 陈春妃, 胡天琼, 韩一栩, 等. miR-146a和miR-196a2基因多态性对高危型HPV感染者宫颈鳞癌易感性的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(10): 1566-1570.
- [19] Huang X, Shi H, Shi X, et al. LncRNA FBXL19-AS1 promotes proliferation and metastasis of cervical cancer through upregulating COL1A1 as a sponge of miR-193a-5p[J]. Journal of Biological Research-Thessaloniki, 2021, 28(1): 1-14.
- [20] 纪翠红, 米鑫, 王建东. SEPT9与PAX1甲基化在子宫颈HPV16或(和)HPV18阳性女性中的分流作用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(4): 359-362.
- [21] 田巧先, 夏淑华, 吴亚华. P16/Ki67双染对HPV1618阳性且TCT阴性患者宫颈病变的预警作用[J]. 河北医学, 2019, 25(1): 42-45.

(收稿日期: 2024-10-05)

(校对编辑: 江丽华)