

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.03.002  
文章编号: 1005-8982 (2023) 03-0006-07

妇科肿瘤专题·论著

# 长链非编码RNA PCGEM1、microRNA-642a-5p 表达与HPV阳性宫颈癌根治术 术后复发的关系研究\*

谭立凤, 赵萌, 祝愿

(淄博市妇幼保健院 妇科, 山东 淄博 255000)

**摘要:** **目的** 探讨长链非编码RNA PCGEM1(LncRNA PCGEM1)、microRNA-642a-5p(miR-642a-5p)表达与人乳头状瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌根治术后复发的关系。**方法** 选取2018年2月—2020年4月淄博市妇幼保健院184例HPV阳性宫颈癌患者为研究对象, 所有患者行HPV阳性宫颈癌根治术。比较不同临床分期HPV阳性宫颈癌LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p的表达。统计HPV阳性宫颈癌患者术后2年复发情况, 并依据术后是否复发分为复发组和未复发组, 比较复发组与未复发组患者的临床资料。多因素Logistic逐步回归分析影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 以ROC曲线下面积(AUC)评价宫颈癌组织LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p表达及两者联合对HPV阳性宫颈癌患者术后复发的预测价值。**结果** 临床分期Ⅲ期和Ⅱ期宫颈癌组织LncRNA PCGEM1 mRNA相对表达量高于Ⅰ期( $P < 0.05$ ), miR-642a-5p mRNA相对表达量低于Ⅰ期( $P < 0.05$ ); 临床分期Ⅲ期宫颈癌组织LncRNA PCGEM1 mRNA相对表达量高于Ⅱ期( $P < 0.05$ ), miR-642a-5p mRNA相对表达量低于Ⅱ期( $P < 0.05$ )。HPV阳性宫颈癌患者术后复发率为15.22%。复发组与未复发组临床分期、分化程度、宫颈浸润深度、盆腔淋巴结转移、肿瘤最大直径比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 复发组宫颈癌组织LncRNA PCGEM1 mRNA相对表达量高于未复发组( $P < 0.05$ ), miR-642a-5p mRNA相对表达量低于未复发组( $P < 0.05$ )。多因素Logistic逐步回归分析显示, 临床分期为Ⅲ期 [ $\hat{OR} = 2.815$  (95% CI: 1.226, 6.462)、盆腔淋巴结转移 [ $\hat{OR} = 2.892$  (95% CI: 1.202, 6.968)、宫颈癌组织LncRNA PCGEM1表达 [ $\hat{OR} = 3.267$  (95% CI: 1.642, 8.754)、miR-642a-5p表达 [ $\hat{OR} = 3.337$  (95% CI: 2.031, 9.846)为影响HPV阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, 宫颈癌组织LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p及两者联合预测HPV阳性宫颈癌患者术后复发的敏感性分别为75.00% (95% CI: 0.548, 0.886)、78.57% (95% CI: 0.586, 0.910)和75.00% (95% CI: 0.548, 0.886), 特异性分别为78.21% (95% CI: 0.708, 0.842)、73.08% (95% CI: 0.653, 0.797)和96.15% (95% CI: 0.914, 0.984), AUC分别为0.724 (95% CI: 0.653, 0.787)、0.796 (95% CI: 0.730, 0.851)和0.856 (95% CI: 0.797, 0.904)。**结论** 宫颈癌组织LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p与HPV阳性宫颈癌根治术后复发相关, 且两者联合对宫颈癌根治术后复发的预测效能较高。

**关键词:** 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒; 宫颈癌根治术; 长链非编码RNA PCGEM1; microRNA-642a-5p  
**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A

## Relationship of expression of LncRNA PCGEM1 and microRNA-642a-5p with recurrence of HPV-positive cervical cancer after radical resection\*

Tan Li-feng, Zhao Meng, Zhu Yuan

(Department of Gynecology, Zibo Maternal and Child Health Care Hospital, Zibo, Shandong 255000, China)

收稿日期: 2022-08-25

\* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(No:ZR2019MH099)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship of the expression of long non-coding ribonucleic acid (LncRNA) prostate cancer gene expression marker 1 (PCGEM1) and microRNA-642a-5p (miR-642a-5p) with human papillomavirus (HPV) positive cervical cancer relationship to postoperative recurrence. **Methods** A total of 184 patients with HPV-positive cervical cancer who underwent radical surgery for HPV-positive cervical cancer in our hospital from February 2018 to April 2020 were selected. The expression levels of LncRNA PCGEM1 and miR-642a-5p in HPV-positive cervical cancer patients with different clinical stages were compared. The postoperative recurrence of HPV-positive cervical cancer patients was counted 2 years after surgery, and was divided into a recurrence group (28 cases) and a non-recurrence group (156 cases) according to whether or not there was recurrence after surgery. The clinical data of the patients in the recurrence group and the non-relapse group were compared. Logistic multivariate regression analysis of factors influencing postoperative recurrence in patients with HPV-positive cervical cancer. The receiver operating characteristic curve (ROC) was prepared, and the area under the curve (AUC) was used to evaluate the predictive value of LncRNA PCGEM1, miR-642a-5p, and their combination in cervical cancer tissue for postoperative recurrence of HPV-positive cervical cancer patients. **Results** The levels of LncRNA PCGEM1 in cervical cancer tissues of patients with stage III and stage II were higher than those in patients with stage I ( $P < 0.05$ ), and miR-642a-5p was lower than that in patients with stage I ( $P < 0.05$ ). The level of LncRNA PCGEM1 in cervical cancer tissue of stage III patients was higher than that of stage II patients ( $P < 0.05$ ), and the miR-642a-5p was lower than that of stage II patients ( $P < 0.05$ ). The postoperative recurrence rate of HPV-positive cervical cancer patients was 15.22%. In the recurrence group, the proportion of clinical stage III/IV, the proportion of poorly differentiated, the proportion of cervical infiltration depth  $\geq 1/2$ , the proportion of pelvic lymph node metastasis, proportion of tumors with a maximum diameter of  $\geq 4$  cm, the proportion of cervical cancer tissue LncRNA PCGEM1 The expression level was higher than that in the non-recurrence group ( $P < 0.05$ ), and the expression level of miR-642a-5p was lower than that in the non-relapse group ( $P < 0.05$ ). Logistic regression results showed that the clinical stages were stage III/IV [ $\hat{OR} = 2.815$ , (95% CI: 1.226, 6.462)], pelvic lymph node metastasis [ $\hat{OR} = 2.892$ , (95% CI: 1.202, 6.968)], LncRNA PCGEM1 [ $\hat{OR} = 3.267$ , (95% CI: 1.642, 8.754)], and miR-642a-5p [ $\hat{OR} = 3.337$ , (95% CI: 2.031, 9.846)] in cervical cancer were risk factors for postoperative recurrence in patients with HPV-positive cervical cancer ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the sensitivity of cervical cancer tissue LncRNA PCGEM1, miR-642a-5p, and their combination in predicting postoperative recurrence of HPV-positive cervical cancer patients was 75.00% (95% CI: 0.548, 0.886), 78.57% (95% CI: 0.585, 0.910), and 75.00% (95% CI: 0.548, 0.886), specificities were 78.21% (95% CI: 0.708, 0.842), 73.08% (95% CI: 0.653, 0.797), and 96.15% (95% CI: 0.914, 0.984), and AUC were 0.724 (95% CI: 0.653, 0.787), 0.796 (95% CI: 0.730, 0.851), and 0.856 (95% CI: 0.797, 0.904). **Conclusions** LncRNA PCGEM1 and miR-642a-5p in cervical cancer tissue are associated with recurrence after radical resection of HPV-positive cervical cancer, and the combination of the two has high predictive performance for recurrence after radical resection of cervical cancer.

**Keywords:** uterine cervical neoplasms; human papillomavirus viruses; radical surgery for cervical cancer; LncRNA PCGEM1; microRNA-642a-5p

宫颈癌是全球范围内高发妇科恶性肿瘤,全球每年约有10%的癌症患者死于该病<sup>[1-2]</sup>。高危型人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)长期持续感染可导致癌变,其早期由于无明显临床症状,多数患者确诊时已处于中晚期<sup>[3]</sup>。宫颈癌根治术是临床治疗宫颈癌的主要治疗手段之一,可有效延长患者的生存时间,但仍有部分患者在术后出现复发<sup>[4]</sup>。复发的宫颈癌患者病死率较高,因此对宫颈癌根治术后复发进行预测,对改善患者预后具有重要意义,目前临床中亟须寻找对宫颈癌根治术后复发进行预测的理想标志物。

长链非编码核糖核酸(long non-coding ribonucleic acid, LncRNA)在调节细胞增殖、分化等过程中具有重要作用,其中LncRNA前列腺癌基因表达标记1(prostate cancer gene expression signature 1, PCGEM1)最早在人前列腺癌LNCaP细胞中被发现过表达,并参与前列腺癌、胃癌等恶性肿瘤的发生发展<sup>[5]</sup>,然而有关LncRNA PCGEM1在宫颈癌患者中的表达目前尚罕见报道。MicroRNA-642a-5p(miR-642a-5p)是口腔鳞癌等多种恶性肿瘤的抑制因子,高表达的miR-642a-5p能够抑制癌细胞的生长、转移,对肿瘤具有一定的抑制功能<sup>[6]</sup>。LncRNA

PCGEM1、miR-642a-5p 两者之间存在一定的联系,相关研究<sup>[7]</sup>表明,LncRNA PCGEM1 表达降低时可调节 miR-642a-5p/LGMN 轴抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭。目前宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 的表达与 HPV 阳性宫颈癌根治术后复发的关系尚不清楚,有待进一步探讨。本研究通过回顾性分析行根治术的 HPV 阳性宫颈癌患者的临床资料,对上述问题进行研究探讨,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 临床资料** 选取 2018 年 2 月—2020 年 4 月淄博市妇幼保健院 184 例 HPV 阳性宫颈癌患者为研究对象。患者年龄 22~77 岁,平均(46.98±9.31)岁;体质指数(BMI)18.27~27.89 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.81±2.61)kg/m<sup>2</sup>。

**1.1.2 纳入标准** ①经临床病理确诊为宫颈癌<sup>[8]</sup>;②反点杂交技术检测结果为 HPV 阳性<sup>[9]</sup>;③年龄>25 岁;④美国麻醉医师协会分级 I、II 级;⑤临床分期 I~III 期;⑥均行宫颈癌根治术治疗。

**1.1.3 排除标准** ①凝血功能障碍者;②合并其他恶性肿瘤者;③肝肾等重要脏器严重损伤者;④先天性心脏病者;⑤精神疾病或认知障碍者;⑥术前接受放、化疗或生物免疫治疗者;⑦手术切缘阳性者。本研究经医院医学伦理委员会批准同意,患者签署知情同意书。

### 1.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达

术中收集宫颈癌组织标本,立即放入液氮中冷冻保存,后转入-80℃超低温冰箱中保存。qRT-PCR 检测宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量。取宫颈癌组织,用 TRIzol 法提取组织总 RNA,检测 RNA 的质量和浓度,并逆转录成 cDNA。总反应体系 20 μL:10 μL 2×SYBR Mix,10×cDNA 模板 1 μL,正反向引物各 1.0 μL,H<sub>2</sub>O 8 μL,每样品 3 个重复。反应条件:95℃预变性 2 min,95℃变性 12s,60℃退火 32 s,72℃延伸 3 min,共 38 个循环。在 PCR 仪(型号:RTQ-960,杭州艾康生物技术有限公司)上进行反应,qRT-PCR 引物序列见表 1。LncRNA PCGEM1 以 β-actin 为内参,

miR-642a-5p 以 U6 为内参,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

| 基因名称          | 引物序列                              | 引物长度/bp |
|---------------|-----------------------------------|---------|
| miR-642a-5p   | 正向: 5'-TGACCACTCTGTACCAGTCTCGA-3' | 124     |
|               | 反向: 5'-GGTATAGCAGTCGTGGTACGT-3'   |         |
| LncRNA PCGEM1 | 正向: 5'-AGTCATGTCTGTCTACT-3'       | 116     |
|               | 反向: 5'-ACGTCGTAACCTTGCTGACT-3'    |         |
| β-actin       | 正向: 5'-TAGGTACGTAGCATAGTGCA-3'    | 120     |
|               | 反向: 5'-CTGCATGCATGCAATGCCTA-3'    |         |
| U6            | 正向: 5'-CGGTAGGTGCTTGACCGTTAAC-3'  | 118     |
|               | 反向: 5'-TCCGTACCGTAAATGCTTGAAA-3'  |         |

### 1.3 治疗方法

所有研究对象均接受宫颈癌根治术(包含广泛子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术)治疗,并依据患者情况在术后给予辅助治疗,治疗方式主要包括放疗(常规放疗、调强适形放疗)、化疗(顺铂、长春新碱联合博来霉素;卡铂联合多西他赛;顺铂联合紫杉醇;奈达铂联合紫杉醇;卡铂联合紫杉醇;顺铂联合多西他赛等)及放化疗(给予常规放疗或调强适形放疗的同时接受静脉滴注顺铂或奈达铂化疗)。

### 1.4 随访及术后复发定义

随访 2 年,通过门诊、电话等方式进行随访,每 2 个月 1 次,随访截止时间为 2022 年 4 月。以术后出现临床、影像或组织学的疾病证据定义为复发,主要包括局部复发(阴道残端和主动脉分叉以下的盆腔淋巴结区域出现复发肿块)、远处转移(局部复发以外区域的疾病复发),以及局部复发和远处转移同时发生<sup>[10]</sup>。

### 1.5 观察指标

主要为可能影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的临床资料,包括年龄、BMI、病理类型、临床分期、分化程度、宫颈浸润深度、是否存在盆腔淋巴结转移、肿瘤最大直径、术后治疗、总胆红素、血肌酐、宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料

以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验或方差分析,进一步两两比较用 LSD- $t$  法;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;多因素 Logistic 逐步回归分析影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同临床分期 HPV 阳性宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量的比较

临床分期 I 期、II 期、III 期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA、miR-642a-5p mRNA 相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),III 期和 II 期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于 I 期( $P < 0.05$ ),miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于 I 期( $P < 0.05$ ),III 期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于 II 期( $P < 0.05$ ),miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于 II 期( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发情况

本研究中 184 例 HPV 阳性宫颈癌患者经宫颈瘤

表 2 不同临床分期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 临床分期  | n  | LncRNA PCGEM1 mRNA        | miR-642a-5p mRNA          |
|-------|----|---------------------------|---------------------------|
| I 期   | 46 | 0.59 ± 0.08               | 1.21 ± 0.18               |
| II 期  | 87 | 0.81 ± 0.07 <sup>①</sup>  | 1.07 ± 0.12 <sup>①</sup>  |
| III 期 | 51 | 1.21 ± 0.26 <sup>①②</sup> | 0.69 ± 0.14 <sup>①②</sup> |
| F 值   |    | 217.145                   | 181.078                   |
| P 值   |    | 0.000                     | 0.000                     |

注:①与 I 期比较, $P < 0.05$ ;②与 II 期比较, $P < 0.05$ 。

根治术治疗后共有 28 例复发,复发率为 15.22%(28/184)。

### 2.3 复发组和未复发组患者临床资料的比较

复发组与未复发组患者年龄、BMI、病理类型、术后治疗、总胆红素及血肌酐比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。复发组与未复发组患者临床分期、分化程度、宫颈浸润深度、盆腔淋巴结转移、肿瘤最大直径,以及宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),复发组宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于未复发组( $P < 0.05$ ),复发组 miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于未复发组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者临床资料的比较

| 组别                 | n   | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | 临床分期/例 |       | 病理类型/例 |    | 分化程度/例 |       |
|--------------------|-----|--------------------------|--|--------|-------|--------|----|--------|-------|
|                    |     |                          |  | I、II 期 | III 期 | 鳞癌     | 其他 | 低分化    | 中、高分化 |
| 复发组                | 28  | 48.36 ± 9.68             | 22.54 ± 2.94                               | 13     | 15    | 22     | 6  | 16     | 12    |
| 未复发组               | 156 | 46.73 ± 9.25             | 22.86 ± 2.55                               | 120    | 36    | 137    | 19 | 49     | 107   |
| t/χ <sup>2</sup> 值 |     | 0.853                    | 0.446                                      | 11.018 |       | 1.730  |    | 6.880  |       |
| P 值                |     | 0.395                    | 0.656                                      | 0.001  |       | 0.188  |    | 0.009  |       |

| 组别                 | 宫颈浸润深度/例 |       | 盆腔淋巴结转移/例 |     | 肿瘤最大直径/例 |        | 术后治疗/例 |    |    |
|--------------------|----------|-------|-----------|-----|----------|--------|--------|----|----|
|                    | < 1/2    | ≥ 1/2 | 是         | 否   | < 4 cm   | ≥ 4 cm | 放疗     | 化疗 | 其他 |
| 复发组                | 11       | 17    | 12        | 16  | 13       | 15     | 6      | 18 | 4  |
| 未复发组               | 29       | 127   | 21        | 135 | 104      | 52     | 41     | 24 | 91 |
| t/χ <sup>2</sup> 值 | 5.977    |       | 13.937    |     | 4.199    |        | 0.294  |    |    |
| P 值                | 0.014    |       | 0.000     |     | 0.040    |        | 0.588  |    |    |

| 组别                 | 总胆红素/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | 血肌酐/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | LncRNA PCGEM1 mRNA | miR-642a-5p mRNA |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|------------------|
| 复发组                | 18.06 ± 3.09                    | 82.06 ± 14.51                  | 1.21 ± 0.39        | 0.80 ± 0.19      |
| 未复发组               | 17.43 ± 7.84                    | 77.84 ± 12.18                  | 0.71 ± 0.20        | 1.05 ± 0.22      |
| t/χ <sup>2</sup> 值 | 0.419                           | 1.638                          | 10.237             | 5.644            |
| P 值                | 0.676                           | 0.103                          | 0.000              | 0.000            |

## 2.4 影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的多因素 Logistic 逐步回归分析结果

以 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发为因变量(未复发 = 0, 复发 = 1), 以临床分期(I、II 期 = 0, III 期 = 1)、分化程度(中/高分化 = 0, 低分化 = 1)、宫颈浸润深度(<1/2 = 0, ≥ 1/2 = 1)、盆腔淋巴结转移(否 = 0, 是 = 1)、肿瘤最大直径(< 4 cm = 0, ≥ 4 cm = 1)、宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达(均为连续变

量)为自变量, 进行多因素 Logistic 逐步回归分析( $\alpha_{\lambda}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$ ), 结果显示: 临床分期 III 期[ $\hat{OR}=2.815$  (95% CI: 1.226, 6.462)]、盆腔淋巴结转移[ $\hat{OR}=2.892$  (95% CI: 1.202, 6.968)]、宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 表达 [ $\hat{OR}=3.267$  (95% CI: 1.642, 8.754)]、miR-642a-5p 表达 [ $\hat{OR}=3.337$  (95% CI: 2.031, 9.846)] 均为影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

| 自变量              | b     | $S_b$ | Wald $\chi^2$ | P 值   | $\hat{OR}$ | 95% CI |       |
|------------------|-------|-------|---------------|-------|------------|--------|-------|
|                  |       |       |               |       |            | 下限     | 上限    |
| 临床分期 III 期       | 1.035 | 0.418 | 6.131         | 0.005 | 2.815      | 1.226  | 6.462 |
| 盆腔淋巴结转移          | 1.062 | 0.405 | 6.876         | 0.003 | 2.892      | 1.202  | 6.968 |
| LncRNA PCGEM1 表达 | 1.184 | 0.361 | 10.757        | 0.000 | 3.267      | 1.642  | 8.754 |
| miR-642a-5p 表达   | 1.205 | 0.342 | 12.414        | 0.000 | 3.337      | 2.031  | 9.846 |

## 2.5 宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达对 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的预测价值

ROC 曲线分析结果显示, 宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 及两者联合对 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发预测的敏感性分别为 75.00% (95% CI: 0.548, 0.886)、78.57% (95% CI: 0.586,

0.910) 和 75.00% (95% CI: 0.548, 0.886), 特异性分别为 78.21% (95% CI: 0.708, 0.842)、73.08% (95% CI: 0.653, 0.797) 和 96.15% (95% CI: 0.914, 0.984), AUC 分别为 0.724 (95% CI: 0.653, 0.787)、0.796 (95% CI: 0.730, 0.851) 和 0.856 (95% CI: 0.797, 0.904)。见表 5 和图 1。

表 5 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达及两者联合预测 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的效能分析

| 指标            | 最佳截断值 | 敏感性/<br>% | 95% CI |       | 特异性/<br>% | 95% CI |       | AUC   | 95% CI |       |
|---------------|-------|-----------|--------|-------|-----------|--------|-------|-------|--------|-------|
|               |       |           | 下限     | 上限    |           | 下限     | 上限    |       | 下限     | 上限    |
| LncRNA PCGEM1 | 0.96  | 75.00     | 0.548  | 0.886 | 78.21     | 0.708  | 0.842 | 0.724 | 0.653  | 0.787 |
| miR-642a-5p   | 0.87  | 78.57     | 0.585  | 0.910 | 73.08     | 0.653  | 0.797 | 0.796 | 0.730  | 0.851 |
| 两者联合          | -     | 75.00     | 0.548  | 0.886 | 96.15     | 0.914  | 0.984 | 0.856 | 0.797  | 0.904 |

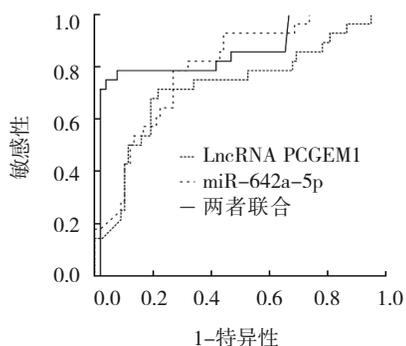


图 1 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达及两者联合预测 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的 ROC 曲线

## 3 讨论

宫颈癌为临床常见的生殖道恶性肿瘤, 其病因目前尚不明确, 可能与分娩次数、病毒感染、不良性行为等因素有关, 随着疾病的进展可能导致尿管梗阻、尿毒症等疾病的发生, 需及时进行治疗<sup>[11-13]</sup>。目前临床多采用宫颈癌根治术对宫颈癌患者进行治疗, 其治疗效果确切, 但术后复发率仍高达 20% 左右, 严重威胁着患者的生命健康<sup>[14-15]</sup>。通过对 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达与 HPV 阳性宫颈癌根治术术后复发的关系进行探讨, 对临床预测该类患者的预后具有重要意义。

本研究结果显示,临床分期Ⅲ期和Ⅱ期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于Ⅰ期, miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于Ⅰ期;Ⅲ期宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于Ⅱ期, miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于Ⅱ期,提示随着 HPV 阳性宫颈癌的进展,宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 表达异常升高, miR-642a-5p 表达异常降低。本研究中, HPV 阳性宫颈癌患者术后复发率为 15.22%,提示 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发率较高,与既往陈烟培等<sup>[16]</sup>研究结果 14.39% 相接近。本研究结果表明,复发组与未复发组患者临床分期、分化程度、宫颈浸润深度、盆腔淋巴结转移、肿瘤最大直径,以及宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p mRNA 相对表达量比较有差异,复发组宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1 mRNA 相对表达量高于未复发组, miR-642a-5p mRNA 相对表达量低于未复发组;多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示,临床分期Ⅲ期、盆腔淋巴结转移、宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达均为影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素。分析原因可能为,临床分期与恶性肿瘤的进展密切相关,可直接影响患者的预后,临床分期越晚术后复发的发生风险也就越大;存在盆腔淋巴结转移患者,可在一定程度上增加肿瘤的负荷,故复发的危险相对较高<sup>[17]</sup>; LncRNA PCGEM1 表达与多种恶性肿瘤的发生有关,其高表达可促进肿瘤发生、发展,有关报道<sup>[18-19]</sup>指出, LncRNA PCGEM1 可通过 RhoA 通路诱导卵巢癌肿瘤的发生、发展; LncRNA 和 miR-642a-5p 均与恶性肿瘤的发生有关,且两者存在一定的联系, miR-642a-5p 表达降低时,可减少对 LncRNA 的抑制作用,可促进肿瘤细胞的增殖、迁移等,进而有可能增加术后复发的发生风险<sup>[20]</sup>。故在临床中应对以上影响 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的危险因素进行调控,以降低该类患者术后的复发率。

ROC 曲线分析结果显示,宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达及两者联合预测 HPV 阳性宫颈癌患者术后复发的敏感性分别为 75.00%、78.57% 和 75.00%,特异性分别为 78.21%、73.08% 和 96.15%,AUC 分别为 0.724、0.796 和 0.856,提示宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达与

HPV 阳性宫颈癌患者根治术后复发相关,且两者联合对宫颈癌根治术后复发的预测效能较高。分析其可能机制为: LncRNA PCGEM1 可通调控性激素受体表达,进而参与宫颈癌的发生发展,可在一定程度上影响该类患者的预后。王劲等<sup>[21]</sup>研究报道, LncRNA PCGEM1 在结肠癌细胞中呈高表达,但其具体作用机制目前尚不清楚。miRNA 在恶性肿瘤的发生、发展中具有重要作用,可调节肿瘤发生相关过程(如细胞周期、炎症、分化、凋亡及侵袭等),低表达 miR-642a-5p 可通过调控下游细胞蛋白因子的表达,促进癌细胞的增殖、侵袭<sup>[22]</sup>,进而可影响 HPV 阳性宫颈癌患者根治术后复发。

综上所述,宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达与 HPV 阳性宫颈癌根治术后复发相关,且两者联合对宫颈癌根治术后复发的预测效能较高。建议在临床中可通过检测宫颈癌组织 LncRNA PCGEM1、miR-642a-5p 表达对该类患者的预后进行评估,以更好地指导临床制订周密的治疗防治及预后措施。

#### 参 考 文 献 :

- [1] SMITH E S, MOON A S, O'HANLON R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(3): 533-542.
- [2] NITECKI R, RAMIREZ P T, FRUMOVITZ M, et al. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1019-1027.
- [3] 宋蓉蓉,倪观太,陈珉,等. miRNA199、miR-127在HPV感染宫颈癌组织中的表达及意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(5): 512-513.
- [4] WU J, LOGUE T, KAPLAN S J, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(4): 348-358.e5.
- [5] 陈苑,景向东,刘彩奇,等. LncRNA PCGEM1 对口腔鳞癌细胞生物学行为的调控作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(4): 329-334.
- [6] 郝帅,李爽,刘媛璞,等. 藻蓝色素蛋白通过调控 miR-642a-5p 抑制 LTP-a2 细胞的增殖和迁移[J]. *北京理工大学学报*, 2021, 41(8): 886-893.
- [7] LIU Y L, WANG Y, SHEN X, et al. Down-regulation of LncRNA PCGEM1 inhibits cervical carcinoma by modulating the miR-642a-5p/LGMN axis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 117: 104561.
- [8] DEFFIEUX X, GAUTHIER T, MENAGER N, et al. Hysteroscopy: guidelines for clinical practice from the French

- College of Gynaecologists and Obstetricians[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 178: 114-122.
- [9] 马亚琪. 高危型 HPV E6/E7 mRNA 原位杂交检测与 p16 蛋白表达在宫颈癌前病变中的诊断价值研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [10] BOURGIOTI C, CHATOUPIS K, MOULOPOULOS L A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer[J]. *World J Radiol*, 2016, 8(4): 342-354.
- [11] SMITH A J B, JONES T N, MIAO D, et al. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(3): 544-555.e7.
- [12] 赵行宇, 张漠, 朱志华, 等. 6-姜烯酚对 HPV 阳性及阴性宫颈癌细胞侵袭及迁移的作用及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(7): 691-696.
- [13] FRUMOVITZ M, OBERMAIR A, COLEMAN R L, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 851-860.
- [14] 颜文娟, 朱慧婷. 宫颈癌患者根治性手术辅助放疗后复发的早期死亡影响因素分析[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(10): 1073-1076.
- [15] BOGANI G, DI DONATO V, CHIAPPA V, et al. Minimally invasive surgery in cervical cancer[J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(2): 145-148.
- [16] 陈烟培, 周朝娟. 老年宫颈癌根治术后复发的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(1): 56-59.
- [17] KUZNICKI M L, CHAMBERS L M, MORTON M, et al. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review of the literature[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(3): 513-526.e1.
- [18] OHTA T, NAGASE S, OKUI Y, et al. Surveillance of radical hysterectomy for early-stage cervical cancer in the early experienced period of minimally invasive surgery in Japan[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(12): 2318-2330.
- [19] CHEN S, WANG L L, SUN K X, et al. LncRNA PCGEM1 induces ovarian carcinoma tumorigenesis and progression through RhoA pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1578-1588.
- [20] LIN C W, ZHANG Y, CHEN Y F, et al. Long noncoding RNA LINC01234 promotes serine hydroxymethyltransferase 2 expression and proliferation by competitively binding miR-642a-5p in colon cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 137.
- [21] 王劲, 张隆陶, 张贻庆, 等. LncRNA PCGEM1 对结肠癌 SW480 细胞增殖与侵袭的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2018, 21(11): 850-854.
- [22] 郑光威, 方志鹏, 林劲权, 等. 微小 RNA-642a-5p 通过靶向作用于 I 型胶原  $\alpha 1$  对结肠癌细胞的迁移和侵袭的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(8): 1511-1514.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 谭立凤, 赵萌, 祝愿. 长链非编码 RNA PCGEM1、microRNA-642a-5p 表达与 HPV 阳性宫颈癌根治术后复发的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(3): 6-12.

**Cite this article as:** TAN L F, ZHAO M, ZHU Y. Relationship of expression of LncRNA PCGEM1 and microRNA-642a-5p with recurrence of HPV-positive cervical cancer after radical resection[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(3): 6-12.