

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.24.002
文章编号: 1005-8982 (2025) 24-0007-08

宫颈癌专题·论著

血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平对宫颈癌患者术后短期预后的影响*

任虎虎, 张娜娜, 李晨

(西安市红会医院, 陕西 西安 710000)

摘要: **目的** 探讨血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平对宫颈癌患者术后短期预后的影响。**方法** 前瞻性选取2022年6月—2024年6月西安市红会医院行宫颈癌根治术的385例宫颈癌患者, 所有患者随访1年, 过程中失访5例, 380例患者根据是否出现复发转移分为预后良好组和预后不良组。比较两组临床资料、血常规指标、血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平, 多因素逐步 Logistic 回归模型分析宫颈癌短期预后的影响因素, 绘制受试者工作特征曲线, 分析血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平对宫颈癌短期预后的价值。Rstudio 4.2.1 绘制风险预警评分模型, 构建列线图模型。**结果** 预后良好组宫颈间质浸润深度 $<1/2$ 占比、FIGO 分期为 I A、I B1 占比和 Hsa_circ_0005019 水平均高于预后不良组 ($P<0.05$), 血清 Hsa_circ_0004390 水平低于预后良好组 ($P<0.05$)。鳞状细胞癌组 Hsa_circ_0005019 相对表达量高于腺癌组和腺鳞癌组 ($P<0.05$), 腺癌组高于腺鳞癌组 ($P<0.05$); 鳞状细胞癌组 Hsa_circ_0004390 低于腺癌组和腺鳞癌组 ($P<0.05$), 腺癌组低于腺鳞癌组 ($P<0.05$)。多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示: 血清 Hsa_circ_0005019 水平高 [$\hat{OR}=0.289$ (95% CI: 0.095, 0.879)] 为宫颈癌短期预后不良的保护因素 ($P<0.05$), 宫颈间质浸润深度 $\geq 1/2$ [$\hat{OR}=3.740$ (95% CI: 1.785, 7.834)]、Hsa_circ_0004390 水平高 ($\hat{OR}=10.166$ (95% CI: 3.767, 27.433)) 和 FIGO 分期为 I B2、II A [$\hat{OR}=3.540$ (95% CI: 1.696, 7.389)] 均为宫颈癌短期预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 联合检测的曲线下面积、敏感性分别为 0.843 (95% CI: 0.802, 0.878)、90.2% (95% CI: 0.683, 0.988); 特异性为 64.6% (95% CI: 0.590, 0.731)。**结论** 宫颈癌患者血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平与术后短期预后有关, 两者联合检测对于评估患者预后的价值较高。

关键词: 宫颈癌; 宫颈癌根治术; 短期预后; 环状RNA; 预测价值

中图分类号: R737.3

文献标识码: A

Effects of serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 on short-term postoperative prognosis in patients with cervical cancer*

Ren Hu-hu, Zhang Na-na, Li Chen

(Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 for predicting the short-term postoperative prognosis of patients with cervical cancer. **Methods** We prospectively enrolled 385 patients with cervical cancer who underwent radical surgery at our hospital from June

收稿日期: 2025-07-28

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划 (No: 2023JZ-66)

2022 to June 2024. All patients were followed up for one year. During the follow-up, 5 cases were lost to follow-up. The 380 patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group based on whether recurrence and metastasis occurred. The clinical data, blood routine indicators, and the serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 were compared between the two groups. Multivariable logistic regression was used to analyze the factors affecting the short-term postoperative prognosis of cervical cancer, and the receiver operating characteristic curve was applied to analyze the value of serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 in predicting the short-term postoperative prognosis of cervical cancer. A nomogram for the risk prediction score model was constructed and plotted using RStudio 4.2.1. **Results** The good prognosis group had a higher proportion of patients with a depth of cervical stromal invasion $< 1/2$, a higher proportion of FIGO stage IA and IB1 diseases, and higher serum Hsa_circ_0005019 levels compared with the poor prognosis group ($P < 0.05$), whereas serum Hsa_circ_0004390 levels were lower in the poor prognosis group ($P < 0.05$). In the squamous cell carcinoma group, Hsa_circ_0005019 levels were higher than in the adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma groups ($P < 0.05$), and they were even higher in the adenocarcinoma group than in the adenosquamous carcinoma group ($P < 0.05$). Conversely, Hsa_circ_0004390 levels were lower in the squamous cell carcinoma group than in the adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma groups ($P < 0.05$), and they were even lower in the adenocarcinoma group than in the adenosquamous carcinoma group ($P < 0.05$). Multivariable stepwise logistic regression analysis showed that high serum Hsa_circ_0005019 levels [$\hat{OR} = 0.289$ (95% CI: 0.095, 0.879)] were a protective factor against poor prognosis ($P < 0.05$), whereas the depth of cervical stromal invasion $\geq 1/2$ [$\hat{OR} = 3.740$ (95% CI: 1.785, 7.834)], high Hsa_circ_0004390 levels [$\hat{OR} = 10.166$ (95% CI: 3.767, 27.433)], and FIGO stage IB2 or IIA diseases [$\hat{OR} = 3.540$ (95% CI: 1.696, 7.389)] were independent risk factors for short-term poor prognosis in cervical cancer ($P < 0.05$). ROC curve analysis indicated that combined detection of Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 yielded the highest area under the curve and sensitivity, at 0.843 (95% CI: 0.802, 0.878) and 90.2% (95% CI: 0.683, 0.988), respectively, while specificity was the lowest at 64.6% (95% CI: 0.590, 0.731). **Conclusion** The serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 are associated with short-term postoperative prognosis in patients with cervical cancer, and their combined assessment provides greater value in predicting patient outcomes.

Keywords: cervical cancer; radical resection of cervical cancer; short-term prognosis; circular RNA; predictive value

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，我国每年新发宫颈癌病例约 11 万，死亡病例约 5 万，且近年来呈年轻化趋势^[1]。目前手术是早期宫颈癌主要的治疗手段，然而部分患者术后仍会出现复发和转移，严重影响生存质量和预后^[2]。传统预后评估指标如肿瘤分期、病理类型等，虽然在一定程度上能评估患者预后，但存在局限性，无法满足临床精准治疗需求^[3]。近年来，外泌体作为一种新型细胞间通讯载体，受到广泛关注。在肿瘤研究领域，外泌体已被证实与肿瘤发生、发展、诊断治疗及预后密切相关^[4-5]。在结直肠癌中，血清外泌体 lncRNA-H19 可作为潜在的诊断和预后标志物^[6-7]。circRNA 在多种肿瘤中异常表达，并参与肿瘤发生、发展、侵袭和转移等过程^[8]。Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 作为 circRNA 家族成员，可能在宫颈癌发生、发展中发挥一定作用，但具体作用机制尚未完全明确。本研究旨在探讨上述

指标对宫颈癌患者术后短期预后的判定价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2022 年 6 月—2024 年 6 月西安市红会医院收治的 385 例行宫颈癌根治术治疗的宫颈癌患者。患者年龄 40~75 岁，平均 (53.78 ± 5.88) 岁，体质量指数 (body mass index, BMI) 17.5~25.5 kg/m²，平均 (21.49 ± 2.34) kg/m²。患者及其家属均知情同意。本研究经医院伦理委员会批准同意 (No: 20221010)。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《子宫颈癌诊断与治疗指南 (2021 年版)》^[9]中宫颈癌的诊断标准：临床症状表现为阴道出血、阴道分泌物增多、尿频尿急、排尿困难等，宫颈细胞学检查显示细胞形态异常，高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)

检测提示 HPV16、HPV18 等高危型感染,影像学显示宫颈肿块大小及宫旁浸润;②术前经 CT、MRI、阴道超声等检查确定癌灶仅局限于宫颈,无淋巴结转移;③行宫颈癌根治术治疗;④临床分期 I ~ II A 期^[10];⑤临床资料齐全。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤;②存在严重的心、肝、肾等脏器功能障碍;③近 3 个月内接受过放疗、化疗、免疫治疗等抗肿瘤治疗;④妊娠或哺乳期妇女;⑤盆腔严重感染、生殖道发育畸形;⑥治疗前已有远处转移迹象;⑦患精神疾病,无法配合完成相关检查和随访;⑧术中发现无法切除的肿瘤或淋巴结转移。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集患者的临床资料,包括年龄、基础合并症、病理类型、临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移情况、术后辅助治疗情况及血常规(白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、肝功能指标、血肌酐等)。

1.3.2 血清外泌体提取与鉴定 术前 1 d 采集患者空腹静脉血 5 mL,采用 Allegra V-15R 型离心机(美国贝克曼库尔特公司)以 3 000 r/min 离心 5 min,弃上清液,预冷的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)重悬沉淀,将重悬液转移至新的离心管中,再次于离心机以 4 ℃, 3 000 r/min 离心 70 min,离心半径 15 cm,弃上清液,所得沉淀即为初步纯化的血清外泌体。利用透射电子显微镜(荷兰飞纳公司,型号: Particle X)观察外泌体的形态结构,在显微镜图像中,外泌体呈现出典型的杯状或圆形双层膜结构,直径 30 ~ 150 nm,符合外泌体的形态特征。采用纳米颗粒跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)技术对外泌体的粒径分布和浓度进行测定:外泌体样本用 PBS 适当稀释后,注入 NTA 仪器的样品池中,仪器通过激光散射原理,对样品中的外泌体进行动态跟踪和分析,获得外泌体粒径分布和浓度信息。结果显示,所提取的外泌体粒径主要分布在 30 ~ 150 nm,进一步证实提取的物质为外泌体。

1.3.3 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 相对表达量 采用 TRIzol 法从提取的血清外泌体中提取总 RNA,使用逆转录试剂盒(南京诺唯赞生物有限公司,货

号: TR102-01),将提取的总 RNA 逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 扩增。根据 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 的基因序列,设计特异性引物,引物序列由专业生物公司合成。PCR 反应条件:95 ℃ 预变性 30 s, 95 ℃ 变性 5 s, 60 ℃ 退火 30 s,共 40 个循环。Hsa_circ_0005019 正向引物:5'-G AGCTTCAACTGCATTTGGCT-3',反向引物:5'-TTG AAAGGCACTCCGGACC-3',长度均为 21 bp,扩增产物长度 286 bp;Hsa_circ_0004390 正向引物:5'-T GTCTCCGCATACAAGTGGG-3',反向引物:5'-AAG CTTTGTTCCTGTCCAGTCA-3',长度分别为 20、21 bp,扩增产物长度 312 bp。以 GAPDH 作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 相对表达量。

1.3.4 预后和随访 对所有患者采用电话、门诊等方式随访 1 年,截至 2025 年 6 月。随访内容为临床症状、妇科检查、影像检查等,评估患者术后短期预后情况,统计复发转移发生率。本研究参照 NCCN 指南^[1],将术后 1 年复发转移率作为短期预后指标,因宫颈癌术后复发高峰通常在术后 2 年内,1 年数据具有早期预警价值。复发转移判断^[11]:组织学或放射学方法证实原发部位、区域淋巴结或远处转移灶内出现新病变。随访过程中失访 5 例,失访原因包括联系方式变更(3 例)、拒绝随访(2 例),失访患者均排除在最终分析外。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 24.0 和 R 4.3.2 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用单因素方差分析或 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素分析用多因素逐步 Logistic 回归模型;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和列线图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者随访、病理结果

380 例宫颈癌患者经 1 年随访后,复发 28 例,淋巴结转移 13 例,复发转移率为 10.79%。根据预后结果将患者分为预后良好组和预后不良组,分别有 339、41 例。根据不同宫颈癌病理亚型,将患者分为鳞状细胞癌组、腺癌组和腺鳞癌组,分别

有 180、99、101 例。

2.2 两组临床资料比较

预后良好组与预后不良组年龄、BMI、糖尿病史、高血压病史、吸烟史、家族史、病理类型、肿瘤直径、收缩压、舒张压、分化程度、HPV 感染、术后辅助治疗、放疗剂量 ≥ 45 Gy、化疗周期 ≥ 4 周期、白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞压积、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总

蛋白、血肌酐比较, 经 t/χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。预后良好组与预后不良组宫颈间质浸润深度、FIGO 分期构成、Hsa_circ_0005019 水平和 Hsa_circ_0004390 水平比较, 经 χ^2/t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 预后良好组宫颈间质浸润深度 $<1/2$ 占比、FIGO 分期为 I A、I B1 占比和 Hsa_circ_0005019 水平均高于预后不良组 ($P<0.05$), 血清 Hsa_circ_0004390 水平低于预后良好组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/ m^2 , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病史 例(%)	高血压病史 例(%)	吸烟史 例(%)	家族史 例(%)	病理类型 例(%)		
								鳞状细胞癌	腺癌	腺鳞癌
预后良好组	339	53.77 \pm 4.52	22.67 \pm 1.53	65(19.17)	80(23.60)	88(25.96)	33(9.73)	160(47.20)	89(26.25)	90(26.55)
预后不良组	41	53.54 \pm 5.01	22.41 \pm 1.12	10(24.39)	10(24.39)	12(29.27)	5(12.20)	20(48.78)	10(24.39)	11(26.83)
χ^2/t 值		0.304	1.054	0.628	0.013	0.207	0.246		0.037	
<i>P</i> 值		0.761	0.293	0.428	0.910	0.649	0.620		0.848	

组别	肿瘤直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	分化程度 例(%)		HPV 感染 例(%)		宫颈间质浸润深度 例(%)	
				低分化	高中分化	是	否	$<1/2$	$\geq 1/2$
预后良好组	3.52 \pm 0.60	129.77 \pm 13.52	78.67 \pm 3.53	173(51.03)	166(48.97)	109(32.15)	230(67.85)	232(68.44)	107(31.56)
预后不良组	3.57 \pm 0.55	127.54 \pm 12.01	77.91 \pm 3.12	21(51.22)	20(48.78)	15(36.59)	26(63.41)	15(36.59)	26(63.41)
χ^2/t 值	0.508	1.009	1.317		0.001		0.327		16.311
<i>P</i> 值	0.612	0.314	0.188		0.982		0.568		0.000

组别	FIGO 分期 例(%)		术后辅助治疗 例(%)	放疗剂量 \geq 45 Gy 例(%)	化疗周期 ≥ 4 周 期 例(%)	白细胞计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计 数/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	中性粒细胞 计数/($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)
	I A、I B1 期	I B2、II A 期						
预后良好组	245(72.27)	94(27.73)	235(69.32)	210(61.95)	193(56.93)	7.25 \pm 2.03	1.70 \pm 0.30	5.42 \pm 1.15
预后不良组	16(39.02)	25(60.98)	30(73.17)	27(65.85)	25(60.98)	7.15 \pm 2.05	1.65 \pm 0.32	5.48 \pm 1.20
χ^2/t 值		18.797	0.257	0.238	0.245	0.298	1.001	0.314
<i>P</i> 值		0.000	0.612	0.626	0.621	0.766	0.318	0.754

组别	红细胞压积/ (%, $\bar{x} \pm s$)	谷丙转氨酶/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)	谷草转氨酶/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)	总蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	血肌酐/(μ mol/ L, $\bar{x} \pm s$)	Hsa_circ_0005019 ($\bar{x} \pm s$)	Hsa_circ_0004390 ($\bar{x} \pm s$)
预后良好组	31.25 \pm 3.44	22.58 \pm 4.50	33.45 \pm 3.52	52.14 \pm 8.28	51.48 \pm 6.23	1.52 \pm 0.31	2.90 \pm 0.42
预后不良组	31.05 \pm 3.20	22.78 \pm 4.33	33.17 \pm 3.55	54.74 \pm 8.53	50.36 \pm 6.14	1.36 \pm 0.33	3.20 \pm 0.48
χ^2/t 值	0.354	0.270	0.481	1.893	1.089	3.100	4.252
<i>P</i> 值	0.723	0.787	0.631	0.059	0.277	0.002	0.000

2.3 不同宫颈癌病理亚型组血清外泌体相对表达量比较

鳞状细胞癌组、腺癌组和腺鳞癌组 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 相对表达量比较, 经方

差分析, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 鳞状细胞癌组 Hsa_circ_0005019 相对表达量高于腺癌组和腺鳞癌组 ($P<0.05$), 腺癌组高于腺鳞癌组 ($P<0.05$); 鳞状细胞癌组 Hsa_circ_0004390 低于腺癌组

和腺鳞癌组 ($P<0.05$), 腺癌组低于腺鳞癌组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同宫颈癌病理亚型组血清外泌体相对表达量比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hsa_circ_0005019	Hsa_circ_0004390
鳞状细胞癌组	180	1.58 ± 0.33	2.82 ± 0.40
腺癌组	99	1.45 ± 0.30	3.05 ± 0.45
腺鳞癌组	101	1.31 ± 0.28	3.27 ± 0.48
<i>F</i> 值		12.568	18.923
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.4 宫颈癌患者术后短期预后不良的多因素逐步 Logistic 回归分析

以宫颈癌短期预后 (预后良好=0, 预后不良=

1) 为因变量, 以宫颈间质浸润深度 ($<1/2=0, \geq 1/2=1$)、FIGO 分期 (I A、I B1=0, I B2、II A=1)、血清 Hsa_circ_0005019 水平 (实测值) 和 Hsa_circ_0004390 水平 (实测值), 进行多因素逐步 Logistic 回归分析 (引入水准 0.05, 剔除水准 0.10), 结果显示: 血清 Hsa_circ_0005019 水平高 [$\hat{O}R=0.289$ (95% CI: 0.095, 0.879)] 为宫颈癌患者术后短期预后不良的保护因素 ($P<0.05$), 宫颈间质浸润深度 $\geq 1/2$ [$\hat{O}R=3.740$ (95% CI: 1.785, 7.834)]、Hsa_circ_0004390 水平高 [$\hat{O}R=10.166$ (95% CI: 3.767, 27.433)] 和 FIGO 分期为 I B2、II A [$\hat{O}R=3.540$ (95% CI: 1.696, 7.389)] 均为宫颈癌患者术后短期预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 宫颈癌短期预后不良的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
宫颈间质浸润深度	1.319	0.541	12.466	0.000	3.740	1.785	7.834
FIGO 分期	1.264	0.036	12.846	0.000	3.540	1.696	7.389
Hsa_circ_0005019	-1.240	0.020	10.318	0.029	0.289	0.095	0.879
Hsa_circ_0004390	2.319	1.222	8.132	0.000	10.166	3.767	27.433

2.5 血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 在宫颈癌短期预后中的效能分析

ROC 曲线分析结果显示, Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 联合检测的曲线下面积、敏感性分别为 0.843 (95% CI: 0.802, 0.878)、90.2% (95% CI: 0.683, 0.988); 特异性为 64.6% (95% CI: 0.590, 0.731)。见表 4 和图 1。

2.6 绘制列线图模型

基于 Logistic 回归分析结果绘制列线图模型, 每一危险因素对应列线图上方 1 个分值, 共纳入 2 项影响因素, 分别为血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390, 各参数得分总和对应风险概率见图 2。

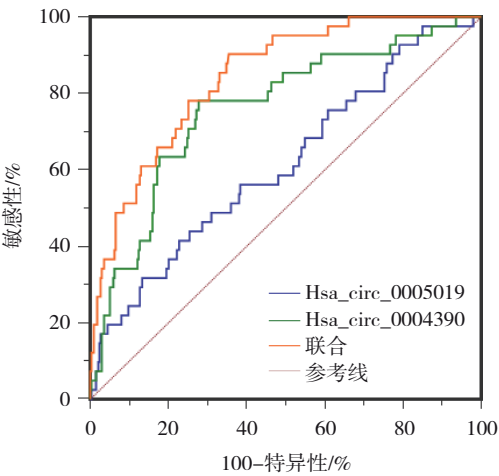


图 1 血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 在宫颈癌短期预后的 ROC 曲线

表 4 血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 在宫颈癌短期预后中的效能分析

因素	最佳截断值	曲线下面积	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		<i>P</i> 值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
Hsa_circ_0005019	1.32	0.615	0.564	0.664	41.5	0.315	0.769	77.3	0.693	0.821	0.000
Hsa_circ_0004390	3.13	0.761	0.715	0.803	78.1	0.457	0.881	72.3	0.652	0.786	0.000
联合		0.843	0.802	0.878	90.2	0.683	0.988	64.6	0.590	0.731	0.000

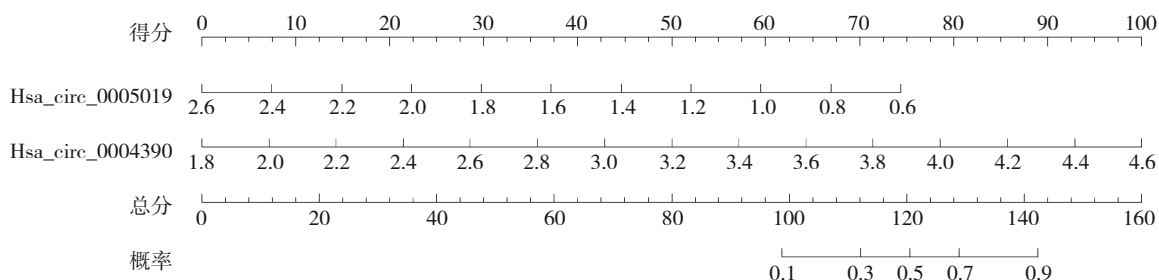


图2 各指标预测宫颈癌短期预后列线图模型

3 讨论

子宫切除术是早期宫颈癌常用治疗方式，通过切除子宫及盆腔淋巴结改善患者临床症状，降低病死风险，提高生存质量。但手术时若未能完全切除肿瘤，残留癌细胞可能在术后继续增殖，导致局部复发。宫颈癌容易发生淋巴结转移，即使在手术中进行淋巴结清扫，仍有可能有较小转移灶未被发现，术后逐渐发展为复发转移病灶，增加死亡风险^[12]。淋巴结转移是宫颈癌主要传播途径之一，宫颈癌典型淋巴转移路径为宫颈旁淋巴结—闭孔淋巴结—髂内/外淋巴结—腹主动脉旁淋巴结。既往研究显示，肿瘤直径、肌层浸润深度、临床分期均与宫颈癌淋巴结转移有关^[13-14]。高危临床病理因素会直接影响患者预后，其中复发转移是公认宫颈癌预后独立危险因素，在治疗过程中对此展开分析，有利于改善预后。鳞状细胞癌抗原、癌胚抗原等是宫颈癌常用血清标志物，对监测术后复发转移有一定价值，但其在非恶性疾病或良性肿瘤中也可能升高，敏感性有限^[15]。

既往研究指出，辅助放化疗可降低妇科恶性肿瘤局部复发风险，但对总体复发和病死率的影响存在差异^[16]。早期神经内分泌宫颈癌患者中，术后辅助放疗虽可降低盆腔复发率，但对总体复发率和病死率影响不显著。circRNA 可通过增加 CXCL1 mRNA 稳定性增强宫颈癌的放射耐药性，影响患者对放疗的敏感性，进而可能影响复发转移^[17]。若放化疗能调控 circRNA 水平，使其不利于肿瘤生长，理论上可降低复发转移风险；反之，则可能影响治疗效果，增加复发转移概率。在肿瘤领域，外泌体参与肿瘤发生、发展、侵袭和转移等环节。肿瘤细胞分泌的外泌体可促进肿瘤细胞增殖和存活，通过激活 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路，增强肿瘤细胞抗凋亡能力，还能促进肿瘤

细胞上皮—间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程，获得更强迁移和侵袭能力^[18]。Hsa_circ_0005019 和 Hsa_circ_0004390 作为环状 RNA 家族重要成员，在肿瘤发生、发展过程中展现出复杂潜在作用机制。在肿瘤组织及细胞系中，研究发现 Hsa_circ_0005019 在肿瘤组织中呈低表达，而 Hsa_circ_0004390 呈高表达^[19-20]。进一步研究表明，其表达与肿瘤分期、分级及转移等密切相关^[21]。在肿瘤早期，可能仅有轻微升高，随着肿瘤进展，Hsa_circ_0004390 表达量逐渐升高，且在发生转移肿瘤组织中更显著，这种变化提示其可能参与宫颈癌发生发展和转移过程。本研究结果显示，鳞状细胞癌 Hsa_circ_0005019 相对表达量高于腺癌、腺鳞癌，Hsa_circ_0004390 相对表达量低于腺癌、腺鳞癌，分析其原因，Hsa_circ_0005019 作为潜在抑癌 circRNA，在分化较好的鳞状上皮细胞中转录调控更稳定，可通过竞争性结合 miR-198 等促癌 miRNA，抑制 EMT，因此血清外泌体中其水平较高。Hsa_circ_0004390 为促癌 circRNA，在低增殖活性的鳞状细胞中，其通过 circRNA-miRNA-mRNA 轴激活 PI3K/Akt 通路的需求较低，故血清外泌体中表达量最低。本研究结果显示，预后不良组 Hsa_circ_0004390 表达较高，Hsa_circ_0005019 表达较低，提示 Hsa_circ_0005019 和 Hsa_circ_0004390 表达与宫颈癌患者预后有关。进一步多因素逐步 Logistic 回归分析显示，Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 均为宫颈癌短期预后的影响因素。研究表明 circRNA 可通过多种途径影响肿瘤细胞增殖能力^[22]。Hsa_circ_0005019 可能作为竞争性内源 RNA，与 miRNA 相互作用，解除 miRNA 对其靶基因抑制作用，促进肿瘤细胞增殖。Hsa_circ_0004390 也可能通过类似机制发挥作用。研究表明 Hsa_circ_0004390 可能通过吸附 miR-198、

miR-433、miR-375 等在一些癌症中发挥促肿瘤作用^[23]。孙振强等^[24]利用生物信息学方法发现 Hsa_circ_0005019, 认为其在结直肠癌细胞中作为抑癌基因发挥作用, 敲低其表达会增强癌细胞增殖、迁移能力。XU 等^[21]研究显示, Hsa_circ_0004390 表达较高的卵巢癌患者总生存期短于表达较低的卵巢癌患者。本研究还显示, 血清 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 联合检测预测宫颈癌短期预后的曲线下面积较高, 且基于两者构建的列线图模型具有较高预测价值, 表明两者联合应用的预测价值较高。

本研究结果中, 预后不良组宫颈间质浸润深度 $\geq 1/2$ 、FIGO 分期 I B2、II A 占比较高, 提示宫颈间质浸润深度、FIGO 分期可能与宫颈癌患者短期预后有关。分析其原因, 宫颈间质浸润深度 $>1/2$ 宫颈壁厚时, 肿瘤细胞更易突破宫颈间质血管-淋巴屏障, 深层浸润者淋巴血管侵犯阳性率较浅层浸润者高, 这与宫颈间质内血管分布密度随深度增加有关。研究显示, 宫颈间质浸润深度越深, 肿瘤累及宫颈内口、阴道穹窿等解剖结构概率越高, 患者预后越差^[25]。研究显示, FIGO 分期 I、II 期宫颈癌无淋巴结转移者的 5 年生存率为 95.4%, 而有淋巴结转移者下降至 67.8%^[2]。FIGO 分期超过 II B 期, 提示癌细胞已累及阴道、骨盆壁, 即使手术治疗也难以有效清除病变器官组织, 残留癌细胞进一步发展会危及患者生命安全^[26]。还有研究指出, 肿瘤直径、术后辅助治疗等均为宫颈癌患者预后不良影响因素^[27]。本研究中未分析到上述指标, 且肌层浸润深度、FIGO 分期并未纳入多因素回归分析中, 可能与样本量较少、临床资料收集不全有关, 未来需进一步分析。

综上所述, 宫颈癌患者血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平与术后短期预后有关, 两者联合检测对于评估患者预后的价值较高。但本研究样本量较少, 可能影响结果普遍性, 仅进行短期随访, 缺乏长期随访数据, 后续可通过扩大样本量, 延长随访时间, 观察患者长期生存情况, 更准确评估 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 对患者预后的判定价值。

参 考 文 献:

[1] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, et al. NCCN

guidelines® insights: cervical cancer, version 1.2024[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1224-1233.

- [2] 陈亚梅, 郑子雯, 李凌. 改良腹腔镜下根治性子宫颈切除术在宫颈癌手术治疗中的临床价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(6): 508-511.
- [3] 曹李, 严丽洁, 郭阳阳, 等. 术前预后营养指数、全身免疫炎症指数联合血清 TFF3 对宫颈癌术后复发转移的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(9): 1662-1667.
- [4] 韦敏, 卢艳. 外泌体与上皮-间质转化在宫颈癌发生发展中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(12): 1227-1231.
- [5] 马晓霞, 葛安, 董丽. 外泌体在宫颈癌形成及其诊疗中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(4): 419-427.
- [6] 母强元, 陈雨琳, 刘朱, 等. miR-10b 参与恶性肿瘤细胞侵袭与转移的相关调控信号通路研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(34): 104-106.
- [7] 周福荣, 李龔籽, 刘勇敢. 长链非编码 RNA H19 与结直肠癌关系的再认识[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(7): 1008-1012.
- [8] CONN V M, CHINNAIYAN A M, CONN S J. Circular RNA in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(9): 597-613.
- [9] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.
- [10] 鲁琦, 张震宇. 国际妇产科联盟 2018 年版子宫颈癌分期标准的解读[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(10): 718-720.
- [11] 李静, 索红燕, 孔为民. «国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南»解读[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 646-649.
- [12] RONSINI C, KÖHLER C, de FRANCISCIS P, et al. Laparo-assisted vaginal radical hysterectomy as a safe option for minimal invasive surgery in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2022, 166(1): 188-195.
- [13] 赵梦秋, 晋茂生, 刘红丽, 等. MRI 联合术前血清学指标及病理特征对早期宫颈癌淋巴结转移的预测价值[J]. 中华全科医学, 2023, 21(2): 199-202.
- [14] 冷在华, 丁敬, 张秀琼. IA~IIA 期宫颈癌患者临床病理参数与预后的相关性及其发生盆腔淋巴结转移的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(8): 857-860.
- [15] 李亚玲, 刘研, 李燕, 等. 基于血清 CEA、SCCA 联合多模态 MRI 构建预测宫颈癌术后复发转移的 nomograms 模型效能分析[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(10): 31-36.
- [16] NGU S F, NGAN H Y, CHAN K K. Role of adjuvant and post-surgical treatment in gynaecological cancer[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022, 78: 2-13.
- [17] LUO X N, LIU J W, WANG X C, et al. Circ_0005615 promotes cervical cancer cell growth and metastasis by modulating the miR-138-5p/KDM2A axis[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(9): e23410.
- [18] TIYURI A, BAGHERMANESH S S, DAVATGARANTAGHIPOUR Y, et al. Diagnostic accuracy of serum derived exosomes for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2023, 23(11): 971-983.

- [19] LI P Y, XU Z H, LIU T, et al. Circular RNA sequencing reveals serum exosome circular RNA panel for high-grade astrocytoma diagnosis[J]. Clin Chem, 2022, 68(2): 332-343.
- [20] 李伟, 孟云, 李玲, 等. circ_0004390 对口腔鳞癌细胞增殖、凋亡及顺铂敏感性的影响[J]. 河北医药, 2025, 47(3): 368-374.
- [21] XU F, NI M D, LI J J, et al. Circ0004390 promotes cell proliferation through sponging miR-198 in ovarian cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(1): 14-20.
- [22] KRISTENSEN L S, JAKOBSEN T, HAGER H, et al. The emerging roles of circRNAs in cancer and oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(3): 188-206.
- [23] 王娟娟, 唐小慧, 唐鸣. 血清外泌体 Hsa_circ_0004390 预测上皮性卵巢癌铂类耐药及预后的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(2): 138-144.
- [24] 孙振强, 党钦, 邵博, 等. Hsa_circ_0005019 在结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移中的作用及其预后预测价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(1): 23-27.
- [25] Cai G, Zhang S, Gao S, et al. What is the impact of perineural invasion on the prognosis of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer. 2025,25(1):491.
- [26] 王珺, 田维杰, 丁娅妮, 等. 早期宫颈癌淋巴结转移特征及临床相关因素分析[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 189-192.
- [27] 张威, 刘丽雅, 冯文龙, 等. IIIC1 期宫颈癌预后影响因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(6): 826-829.

(李科 编辑)

本文引用格式: 任虎虎, 张娜娜, 李晨. 血清外泌体 Hsa_circ_0005019、Hsa_circ_0004390 水平对宫颈癌患者术后短期预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(24): 7-14.

Cite this article as: REN H H, ZHANG N N, LI C. Effects of serum levels of exosomes Hsa_circ_0005019 and Hsa_circ_0004390 on short-term postoperative prognosis in patients with cervical cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(24): 7-14.