

视网膜母细胞瘤组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达水平与临床病理学特征及预后的相关性研究

万宇^a, 邹云春^a, 王岚^a, 李娜^a, 何艺岚^a, 王淑^b (首都医科大学附属北京安贞医院南充医院 a. 眼科; b. 儿科, 四川南充 637000)

摘要: 目的 探讨视网膜母细胞瘤 (Rb) 组织中 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 (NSUN2)、蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 表达水平及与 Rb 患者生存预后的相关性。方法 选取 2019 年 2 月~2021 年 2 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院诊治的 84 例 Rb 患者 (Rb 组), 以 50 例正常视网膜组织为对照组。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测视网膜组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达水平。Kaplan-Meier 曲线分析 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 对 Rb 患者预后的影响。COX 回归分析影响 Rb 预后的因素。结果 Rb 癌组织 NSUN2 mRNA (3.11 ± 0.42), PRMT5 mRNA (2.84 ± 0.39) 表达高于对照组 (0.80 ± 0.23 , 0.76 ± 0.20), 差异具有统计学意义 ($t=35.935$, 35.033 , 均 $P < 0.001$)。肿瘤直径 $\geq 20\text{mm}$, 未分化型及 IIRC 分期 D~E 期 Rb 癌组织 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达高于肿瘤直径 $< 20\text{mm}$, 分化型组织及 IIRC 分期 A~C 期, 差异具有统计学意义 ($t=18.297$, 141.770 , 16.693 ; 18.663 , 139.144 , 39.947 , 均 $P < 0.001$)。NSUN2 mRNA 高表达组三年无进展生存率低于低表达组 (60.00% vs 88.64%), PRMT5 mRNA 高表达组三年无进展生存率低于低表达组 (56.10% vs 93.02%), 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=13.440$, 19.501 , 均 $P < 0.001$)。未分化型、IIRC 分期 D~E 期、NSUN2 mRNA 高表达、PRMT5 mRNA 高表达是影响 Rb 患者预后的危险因素 (Wald $\chi^2=5.923\sim 7.161$, 均 $P < 0.001$)。结论 Rb 组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达升高, 与肿瘤最大径、病理分型及 IIRC 分期有关, 可作为评估 Rb 生存预后的肿瘤标志物。

关键词: 视网膜母细胞瘤; NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2; 蛋白精氨酸甲基转移酶 5

中图分类号: R739.7; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 04-061-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.011

Study on the NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA Expression Levels in Retinoblastoma Tissue and Their Correlation with Clinical Pathological Characteristics and Prognosis

WAN Yu^a, ZOU Yunchun^a, WANG Lan^a, LI Na^a, HE Yilan^a, WANG Shu^b (a. Department of Ophthalmology; b. Department of Pediatrics, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University Nanchong Hospital, Sichuan Nanchong 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2 (NSUN2) and protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) in retinoblastoma (Rb) tissue and their correlation with the survival prognosis of Rb patients. **Methods** From February 2019 to February 2021, 84 patients with Rb (Rb group) were selected from Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University Nanchong Hospital, and 50 normal retinal tissues were used as control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the levels of NSUN2 mRNA and PRMT5 mRNA in retinal tissues. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of NSUN2 mRNA and PRMT5 mRNA on the prognosis of Rb patients. COX regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of Rb. **Results** The expression of NSUN2 mRNA (3.11 ± 0.42) and PRMT5 mRNA (2.84 ± 0.39) in Rb cancer tissues were higher than that in the control group (0.80 ± 0.23 , 0.76 ± 0.20), and the differences were statistically significant ($t=35.935$, 35.033 , all $P < 0.001$). The expression of NSUN2 mRNA and PRMT5 mRNA in Rb cancer tissues with tumor diameter $\geq 20\text{mm}$, undifferentiated and IIRC stage D~E were higher than that in tumor diameter $< 20\text{mm}$, differentiated tissues and IIRC stage A~C cancer tissues, and the differences were statistically significant ($t=18.297$, 141.770 , 16.693 ; 18.663 , 139.144 , 39.947 , 均 $P < 0.001$). The 3-year progression-free survival rate in the high expression group of NSUN2 mRNA was lower than that in the low expression group (60.00% vs 88.64%). The 3-year progression-free survival rate in the high expression group of PRMT5 mRNA was lower than that in the low expression group (56.10% vs 93.02%) (Log rank $\chi^2=13.440$, 19.501 , all $P < 0.001$). Undifferentiated type, IIRC stage D-E stage, NSUN2

基金项目: 四川省卫生健康科研课题普及项目 (编号: 19PJ224)。

作者简介: 万宇 (1982-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病、眼瘤, E-mail: 18783983596@163.com。

mRNA high, PRMT5 mRNA high were risk factors affecting the prognosis of Rb patients (Wald $\chi^2=5.923\sim 7.161$, all $P<0.001$).

Conclusion The expression of NSUN2 mRNA and PRMT5 mRNA in Rb tissues is increased, which is related to the maximum diameter of tumor, pathological classification and IIRC stage, and can be used as a tumor marker to evaluate the survival prognosis of Rb.

Keywords: retinoblastoma; NOP2/Sun RNA methyltransferase 2; protein arginine methyltransferase 5

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, Rb) 是儿童时期最常见的眼内恶性肿瘤, 全世界发病率约为 1/16 000^[1]。临床上 Rb 表现为白瞳症、眼球突出等局部症状, 疾病进展时肿瘤可出现 Rb 颅内转移, 危及患儿生命^[2]。Rb 的治疗包括静脉化疗、动脉内化疗及手术治疗等, 但治疗后可发生肿瘤耐药, 导致不良预后^[3]。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 (NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2) 是一种甲基转移酶, 催化转运 RNA 前体的 34 位胞嘧啶甲基化为 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m5C), 维持密码子配对稳定和信使核糖核酸 (mRNA) 的正确翻译^[4]。研究表明, 胰腺癌中 NSUN2 表达上调, 其以 m5C 的方式修饰 T 细胞淋巴瘤侵袭转移因子 2 mRNA, 诱导癌细胞的上皮间充质转化, 促进胰腺癌细胞的侵袭和转移^[5]。蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 属于甲基转移酶家族成员, 催化甲基转移到转录延伸因子等靶蛋白的精氨酸残基, 促进小核糖核蛋白的组装^[6]。研究表明, 胃癌中 PRMT5 的高表达能够促进组蛋白 H4 的甲基化修饰, 上调 c-Myc 的表达, 促进癌细胞的恶性增殖^[7]。目前 Rb 中 NSUN2, PRMT5 的表达及临床意义尚不清楚。本研究分析 Rb 组织中 NSUN2, PRMT5 的表达与临床病理特征的关系, 探讨两者对 Rb 生存预后的评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 2 月 ~ 2021 年 2 月首都医科大学附属北京安贞医院南充医院诊治的 84 例 Rb 患者 (Rb 组)。纳入标准: ① Rb 均为单侧发病, 年龄 > 1 岁, 组织病理学确诊为 Rb; ② 均为原发性, 首次诊治; ③ 眼部 CT, MRI, 眼底检查等临床资料及随访资料完整。排除标准: ① 有手术、化疗及放疗等治疗史; ② 并发神经系统疾病、血液系统疾病及代谢性疾病等; ③ 并发多原发肿瘤或其他恶性肿瘤。男性 49 例, 女性 35 例; 年龄 1 ~ 7 (2.81 ± 0.54) 岁; 病程 2 日 ~ 3 年, 平均 155.23 ± 31.23 日; 眼别: 左侧 41 例, 右侧 43 例; 肿瘤直径: ≥ 20mm 41 例, < 20mm 43 例; Rb 分期参照国际 Rb 分期系统 (International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC): A 期 2 例, B 期 24 例, C 期 28 例, D 期 22 例, E 期 8 例; 病理分型: 未分化型 29 例, 分化型 55 例。同时选取同期因外伤摘除眼球的正常视网膜组织 50 例为对照组,

男性 35 例, 女性 15 例; 年龄 1 ~ 8 (2.90 ± 0.64) 岁。两组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($t/\chi^2=0.870, 1.824$, 均 $P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核 (伦理批号: LS20220049), 患者家属对该研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 微量分光光度计 (美国赛默飞公司, 型号 NanoDrop1000), 实时荧光定量 PCR 仪 (美国赛默飞公司, 型号 StepOnePlus), SYBR Green Premix ExTaq II 试剂盒 (日本 Takara 公司, 货号 RR820A), 引物由上海生工公司合成。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 法 (qRT-PCR) 检测 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达: 取 Rb 癌组织和对照组正常视网膜组织, 加入 RIPA 裂解液后液氮中研磨, 3 000r/min 离心 10min, 取上清。采用 Trizol 试剂提取组织总 RNA, $A_{260nm}/A_{280nm}=1.8 \sim 2.1$ 之间。将 RNA 反转录为 cDNA, 采用 qRT-PCR 法检测组织 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 水平。引物序列: NSUN2 上游: 5'-CAAGCTGTTTCGAGCACTACTAC-3', 下游: 5'-CTCCCTGAGAGCGTCCATGA-3'; PRMT5 上游: 5'-GAACTTGCCTGGCACACAAAT-3', 下游: 5'-TGCTAACAGCTTCTTGACGACTA-3'; GAPDH 上游: 5'-CAACGTGCGGCCTCATCATA-3', 下游: 5'-TCATGTCGGCATGTAGCATTT-3'。总体积 10 μ l: cDNA 1 μ l, 2 \times Premix 5 μ l, 上下游引物各 0.5 μ l, 双蒸水 3 μ l。反应程序: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 1 个循环; 95 $^{\circ}$ C 30s, 60 $^{\circ}$ C 34s, 70 $^{\circ}$ C 30s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 的表达量。

1.3.2 预后评估: Rb 的治疗参考《中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南 (2019 年)》^[8], 均接受经眼动脉灌注化学药物或全身化疗联合局部激光或冷冻治疗。化疗方案采用卡铂 + 马法兰 + 拓扑替康化疗方案。患者出院后进行定期门诊和电话随访, 每 3~6 个月 1 次, 随访三年, 随访内容为肿瘤复发 (肿瘤退化后瘤体再次生长或出现视网膜下种植复发), 新发 (治疗随访期间出现新发肿瘤), 转移情况及死亡情况。随访截止至 2024 年 3 月。

1.4 统计学分析 采用 SPSS26.0 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 比较采用 t 检验。绘制 Kaplan Meier 曲线, Log-Rank 检验分析 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达与 Rb 患者

预后的关系。COX 比例风险回归模型分析影响 Rb 患者预后的因素，计算风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% 置信区间 (95%CI)，模型中可能影响进展风险的因素采用逐步调整策略。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Rb 组织和正常视网膜组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达比较 Rb 癌组织 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达分别为 3.11 ± 0.42 , 2.84 ± 0.39 ,

高于对照组 (0.80 ± 0.23 , 0.76 ± 0.20)，差异具有统计学意义 ($t=35.935$, 35.033 , 均 $P < 0.001$)。

2.2 不同临床病理特征 Rb 癌组织 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达比较 见表 1。肿瘤直径 $\geq 20\text{mm}$ ，未分化型及 IIRC 分期 D~E 期 Rb 癌组织中 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达高于肿瘤直径 $< 20\text{mm}$ ，分化型组织及 IIRC 分期 A~C 期，差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。

表 1 不同临床病理特征 Rb 癌组织 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	n	NSUN2 mRNA	t	P	PRMT5 mRNA	t	P	
年龄 (岁)	< 3	45	3.16 ± 0.41	1.475	0.143	2.90 ± 0.35	1.568	0.121
	≥ 3	39	3.05 ± 0.43			2.77 ± 0.41		
性别	男性	49	3.15 ± 0.40	1.072	0.287	2.88 ± 0.37	1.154	0.252
	女性	35	3.05 ± 0.45			2.78 ± 0.42		
眼别	左侧	41	3.18 ± 0.40	1.543	0.127	2.89 ± 0.37	1.156	0.251
	右侧	43	3.04 ± 0.43			2.79 ± 0.42		
肿瘤直径 (mm)	≥ 20	41	3.96 ± 0.40	18.297	<0.001	3.71 ± 0.47	18.663	<0.001
	< 20	43	2.30 ± 0.45			2.01 ± 0.36		
IIRC 分期	A ~ B	26	2.07 ± 0.38	141.770	<0.001	2.03 ± 0.33	139.144	<0.001
	C	28	3.16 ± 0.42			2.85 ± 0.36		
	D ~ E	30	3.96 ± 0.45			3.70 ± 0.42		
病理分型	未分化型	29	4.17 ± 0.48	16.693	<0.001	5.02 ± 0.42	39.947	<0.001
	分化型	55	2.55 ± 0.39			1.69 ± 0.33		

2.3 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达与 Rb 患者预后的关系 见图 1。Rb 患者随访过程中，发生肿瘤进展 21 例，包括死亡 5 例，复发 11 例，转移 5 例。以 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 表达的平均值 3.11, 2.84 为界，分为 NSUN2 mRNA 高表达组 ($n=40$) 和低表达组 ($n=44$)，PRMT5 mRNA 高表达组 ($n=41$) 和低表达组 ($n=43$)。Kaplan-Meier 曲线

分析 NSUN2 mRNA 高表达组三年无进展生存率为 60.00%(24/40)，低于低表达组的 88.64%(39/44)，差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=13.440$, $P < 0.001$)。PRMT5 mRNA 高表达组三年无进展生存率为 56.10%(23/41)，低于低表达组的 93.02%(40/43)，差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2=19.501$, $P < 0.001$)。

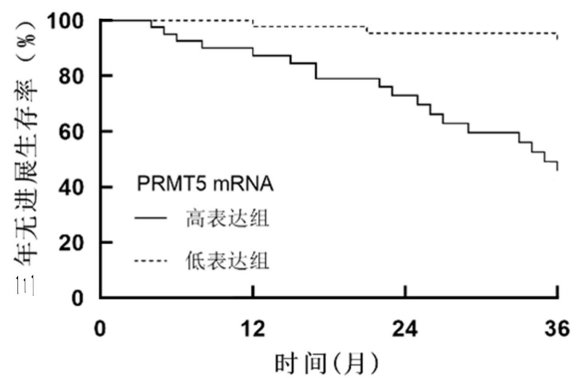
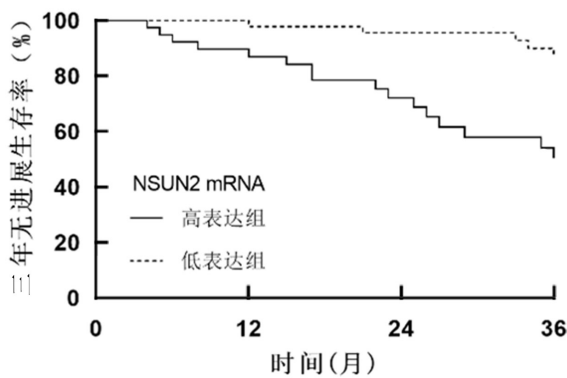


图 1 Kaplan-Meier 曲线分析 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 与 Rb 患者预后的关系

2.4 COX 回归分析 Rb 预后影响因素 见表 2, 3。以 Rb 患者随访中的肿瘤进展情况为因变量 (1=进展, 0=无进展)，以各临床病理特征及 NSUN2 mRNA, PRMT5 mRNA 为自变量。多因素 COX

回归分析显示：未分化型、IIRC 分期 D~E 期、NSUN2 mRNA 高表达、PRMT5 mRNA 高表达是影响 Rb 患者预后的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表2 单因素 COX 回归分析 Rb 预后影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	≥ 3 岁 vs < 3 岁	0.239	0.130	1.270	0.240	1.270	0.984 ~ 1.639
性别	男 vs 女	0.168	0.131	1.645	0.428	1.183	0.915 ~ 1.529
眼别	左侧 vs 右侧	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892 ~ 2.396
肿瘤直径	≥ 20 mm vs < 20 mm	0.208	0.149	1.949	0.359	1.231	0.919 ~ 1.649
病理分型	未分化型 vs 分化型	0.469	0.158	8.811	< 0.001	1.598	1.173 ~ 2.179
IIRC 分期	D~E 期 vs A~C 期	0.258	0.120	4.623	< 0.001	1.294	1.023 ~ 1.637
NSUN2 mRNA	原值录入	0.510	0.177	8.302	< 0.001	1.665	1.177 ~ 2.356
PRMT5 mRNA	原值录入	0.468	0.157	8.886	< 0.001	1.597	1.174 ~ 2.172

表3 多因素 COX 回归分析 Rb 预后影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95% CI
未分化型	0.404	0.166	5.923	< 0.001	1.498	1.082 ~ 2.074
IIRC 分期 D-E 期	0.278	0.114	5.947	< 0.001	1.320	1.056 ~ 1.651
NSUN2 mRNA	0.380	0.142	7.161	< 0.001	1.462	1.107 ~ 1.932
PRMT5 mRNA	0.483	0.198	5.951	< 0.001	1.621	1.100 ~ 2.389

3 讨论

Rb 是儿童常见的视网膜恶性肿瘤，恶性程度高，肿瘤容易通过视神经和脉络膜侵袭向远处发生转移。目前 Rb 的治疗包括手术切除、静脉化疗或动脉内化疗，但肿瘤仍然存在异质性，部分患者对化疗可出现不良反应或化疗耐药的现象，五年生存率为 60% ~ 90%^[9]。研究 Rb 的发生发展机制，寻找能够预测 Rb 预后的肿瘤标志物，对于改善患者预后具有重要的临床意义。

NSUN2 是一种核仁蛋白，参与调节纺锤体的稳定性，维持组织稳态，其能以 m5C 的方式促进下游靶基因的甲基化修饰，不仅参与胚胎发育、细胞分化及细胞增殖等正常生理学过程，在头颈部鳞癌、胰腺癌等恶性肿瘤的发生发展中发挥重要的肿瘤促进效应^[5,10]。本研究中，Rb 中 NSUN2 表达升高，这与既往学者在 Rb 细胞系 Y79 及 Rb 组织中观察的结果一致^[11]，但该研究纳入 3 例 Rb 患者，结果可能存在偏倚，本研究在较大样本量基础上进一步证实 Rb 中 NSUN2 的表达升高。Rb 中 NSUN2 的表达升高与类泛素化修饰异常有关。既往研究表明，Rb 中存在类泛素样修饰的现象，而类泛素样修饰物 -2/3 通过稳定 NSUN2 的表达，促进 NSUN2 由细胞浆向细胞核转运，NSUN2 入核后诱导磷脂酰肌醇 -3 激酶 (PI3K) 调节亚单位 1 mRNA 的 m5C 修饰，促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。此外，Rb 癌组织中 NSUN2 mRNA 在肿瘤直径 ≥ 20 mm，未分化型及 IIRC 分期 D~E 期中升高更为明显，表明 NSUN2 能够促进 Rb 的进展。分析其原因，Rb 中 NSUN2 的高表达能够通过促进 Rb 癌细胞的代

谢重编程，促进癌细胞中嘌呤生物合成，导致 Rb 肿瘤的进展。研究表明，Rb 癌细胞中 NSUN2 的表达上调能够结合丙酮酸激酶 (PK) M2 亚型和 Aly/REF 输出因子，促进磷酸核糖基甲酰基甘氨酸合成酶的 m5C 修饰，增加其 mRNA 的稳定性，激活癌细胞中嘌呤代谢，促进 Rb 癌细胞的增殖和转移，导致肿瘤恶性进展^[11]。另外，NSUN2 的表达上调能够促进 Aly/REF 输出因子的 K171 结构域特异性结合 RAS 癌基因家族成员样 6 和胸苷激酶 1 mRNA，促进 RAS 癌基因家族成员样 6 和胸苷激酶 1 mRNA 的剪接和稳定，导致 Rb 肿瘤细胞系 Y79，RB143 等的恶性增殖^[13]。本研究中，NSUN2 mRNA 是影响 Rb 患者不良预后的危险因素，提示 NSUN2 的表达升高增加 Rb 患者不良预后的风险。有学者报道，NSUN2 通过增加核因子 E2 相关因子 2 mRNA m5C 甲基化来减少细胞内活性氧的产生，抑制细胞中抗氧化应激，减轻阿霉素化疗过程中诱导的肝细胞损伤，减少阿霉素化疗肝损伤的发生^[14]。另外，NSUN2 的表达上调能够促进 Akt 的磷酸化激活，促进转运 RNA 甲基化修饰，增加 Rb 癌细胞对 5 氟尿嘧啶及雷帕霉素等治疗的耐药性^[15-16]。

PRMT5 是精氨酸甲基化的书写者，能将 S 腺苷甲硫氨酸的甲基转移到精氨酸胍基基团上，参与蛋白质的翻译后修饰、DNA 损伤应答和免疫应答过程，在结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤中均发挥重要的促进增殖及转移的生物学效应^[7,17]。本研究中，Rb 中 PRMT5 表达升高，与既往学者在 Rb 肿瘤细胞系 SO-RB50，Y79 及美国基因表达综合数据库中的分析发现 Rb 中 PRMT5 mRNA 表达升高的

结果一致^[18],提示PRMT5参与Rb的肿瘤发生。分析其原因,PRMT5能够通过表观遗传学修饰,调控Rb癌基因的表达,促进Rb的肿瘤发生。研究表明,Rb肿瘤细胞系SO-RB50和Y79中PRMT5的表达上调能促进血管内皮生长因子-A启动子的组蛋白H3赖氨酸4三甲基化修饰,从而激活血管内皮生长因子-A,上调基质金属蛋白酶1和9的表达,一方面促进癌细胞向周围组织浸润和转移,另一方面促进肿瘤血管生成,导致肿瘤细胞血行转移^[18]。另有学者报道,PRMT5还能够促进抑癌基因RB1启动子区域的H3R8和H4R3高甲基化修饰,抑制Rb的蛋白表达,促进B淋巴细胞白血病细胞的恶性增殖^[19]。本研究中,PRMT5 mRNA表达与Rb较差的临床病理特征相关,提示PRMT5参与Rb的肿瘤进展。其原因可能是PRMT5能够促进癌细胞糖酵解,导致肿瘤进展。研究表明,PRMT5的表达上调能够促进 α 烯醇化酶精氨酸二甲基化修饰,诱导活性 α 烯醇化酶二聚体的形成,促进癌细胞由有氧氧化向无氧糖酵解的代谢重编程转化,快速产生三磷酸腺苷,维持肿瘤快速增殖所需的能量^[20]。此外,结直肠癌中PRMT5能够介导组蛋白H4R3和H3R8位点的甲基化修饰,增加细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子启动子的CpG岛的甲基化水平,下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子的表达,导致癌细胞过度增殖^[21]。本研究中,PRMT5 mRNA升高能增加Rb患者不良预后的风险。其机制可能是PRMT5的表达能够促进Rb肿瘤细胞的转移。动物实验研究表明,Rb中PRMT5能够通过促进血管内皮生长因子A的表达,促进Rb肿瘤血管及淋巴管生成,导致肿瘤容易发生血行转移和淋巴转移,降低Rb荷瘤小鼠生存率^[18]。有学者通过PRMT5抑制剂EPZ015666抑制宫颈癌细胞中PRMT5的表达后,降低信号转导和转录激活因子1基因启动子的甲基化水平,导致程序性死亡因子配体的表达下调,肿瘤微环境T细胞中干扰素和颗粒酶的表达上调,机体的抗肿瘤免疫能力明显增强^[22]。

综上所述,Rb组织中NSUN2 mRNA,PRMT5 mRNA表达升高,两者均参与促进Rb肿瘤的发生发展,是新的评估Rb患者预后的标志物。临床上可参考Rb组织中NSUN2 mRNA,PRMT5 mRNA的表达,辅助传统的预后评估系统,更为准确地评估Rb患者预后,以便于对Rb患者进行个体化治疗。但本研究存在一定的局限,样本量有限,不同分型的Rb患者中NSUN2 mRNA,PRMT5 mRNA表达及作用机制可能存在一定差异,未来将设计大样本多中心临床研究,进一步研究NSUN2,PRMT5在Rb中的机制及临床意义。

参考文献:

- [1] KOOCHAKZADEH L, YEKTA A, HASHEMI H, et al. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: a review of recent advance studies[J]. International Journal of Ophthalmology, 2023,16(6):962-968.
- [2] 章晋伟,曹刚琴,汪建. 视网膜母细胞瘤组织中赖氨酸羟化酶2表达及其对瘤细胞迁移和侵袭的影响[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(3):105-109,161. ZHANG J W, CAO G Q, WANG J. Expression of procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 in retinoblastoma and its effect on tumor cell migration and invasion[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 105-109, 161.
- [3] DUNKEL I J, PIAO J, CHANTADA G L, et al. Intensive multimodality therapy for extraocular retinoblastoma: a children's oncology group trial (ARET0321)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022,40(33):3839-3847.
- [4] LUO G Y, XU W W, CHEN X Y, et al. The RNA m5C methylase NSUN2 modulates corneal epithelial wound healing[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2023,64(3):5.
- [5] ZHANG G Z, LIU L W, LI J H, et al. NSUN2 stimulates tumor progression via enhancing TIAM2 mRNA stability in pancreatic cancer[J]. Cell Death Discovery, 2023,9(1):219.
- [6] ICHIKAWA T, SUEKANE A, NAKAHATA S, et al. Inhibition of PRMT5/MEP50 arginine methyltransferase activity causes cancer vulnerability in NDRG2low adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024,25(5):2842.
- [7] LIU M, YAO B, GUI T, et al. PRMT5-dependent transcriptional repression of c-Myc target genes promotes gastric cancer progression[J]. Theranostics, 2020,10(10):4437-4452.
- [8] 中华医学会眼科学分会眼底病学组,中华医学会儿科学分会眼科学组,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(10):726-738. Chinese Vitreo-Retina Society of Chinese Medical Association, Ophthalmology Group of Pediatrics Society of Chinese Medical Association, Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of retinoblastoma (2019)[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2019,55 (10): 726-738.
- [9] ATIMA M O, IDAKWO U, KOMOLAFE O, et al. Presentation pattern and survival rate of retinoblastoma following chemotherapy: a prospective study[J]. BMC Pediatrics, 2023,23(1):538.
- [10] 胡娟娟,王旭,朱立新,等. 头颈部鳞状细胞癌中Klotho基因表达及其甲基化水平与LC3和NSUN2基因表达的相关性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020,49(3):255-259. HU J J, WANG X, ZHU L X, et al. Klotho gene expression and its methylation level are correlated with LC3 and NSUN2 gene expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong, 2020, 49 (3): 255-259.

- [11] ZUO S P, LI L, WEN X Y, et al. NSUN2-mediated m5C RNA methylation dictates retinoblastoma progression through promoting PFAS mRNA stability and expression[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2023,13(5):e1273.
- [12] HU Y B, CHEN C B, TONG X Y, et al. NSUN2 modified by SUMO-2/3 promotes gastric cancer progression and regulates mRNA m5C methylation[J]. *Cell Death & Disease*, 2021,12(9):842.
- [13] SEIGEL G M, ONWUMERE O, SAUANE M, et al. ALYREF/THOC4 expression and cell growth modulation in retinoblastoma[J]. *Pathology, Research and Practice*, 2024,260:155392.
- [14] HUANG Y Y, LI X, WEI L, et al. NSUN2 relies on ALYREF to regulate Nrf2-mediated oxidative stress and alleviate Dox-induced liver injury[J]. *Biology Direct*, 2024, 19(1):32.
- [15] CHEN H X, LIU H Y, ZHANG C X, et al. RNA methylation-related inhibitors: biological basis and therapeutic potential for cancer therapy[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2024, 14(4):e1644.
- [16] FANG D, LAI Z G, WANG Y. Overexpression of biglycan is associated with resistance to rapamycin in human WERI-Rb-1 retinoblastoma cells by inducing the activation of the phosphatidylinositol 3-Kinases (PI3K)/Akt/Nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway[J]. *Medical Science Monitor*, 2019,25:6639-6648.
- [17] LIU A Y, YU C X, QIU C, et al. PRMT5 methylating SMAD4 activates TGF- β signaling and promotes colorectal cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2023,42(19):1572-1584.
- [18] JIANG Y, ZHENG G Y, SUN X T. PRMT5 promotes retinoblastoma development[J]. *Human Cell*, 2023,36(1):329-341.
- [19] SLOAN S L, BROWN F, LONG M, et al. PRMT5 supports multiple oncogenic pathways in mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2023,142(10):887-902.
- [20] XIE F, ZHANG H, ZHU K K, et al. PRMT5 promotes ovarian cancer growth through enhancing Warburg effect by methylating ENO1[J]. *MedComm(2020)*, 2023,4(2):e245.
- [21] YANG L, MA D W, CAO Y P, et al. PRMT5 functionally associates with EZH2 to promote colorectal cancer progression through epigenetically repressing CDKN2B expression[J]. *Theranostics*, 2021,11(8):3742-3759.
- [22] JIANG Y S, YUAN Y Y, CHEN M, et al. PRMT5 disruption drives antitumor immunity in cervical cancer by reprogramming T cell-mediated response and regulating PD-L1 expression[J]. *Theranostics*, 2021,11(18):9162-9176.

收稿日期: 2024-07-24

修回日期: 2024-09-23

(上接第54页)

- [18] 贺爱军,任羽,曹波,等.miR-425-5p靶向ZNF423基因调控Notch信号通路促进胃癌细胞侵袭转移[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020,25(6):735-739.
- HE A J, REN Y, CAO B, et al. MiR-425-5p promotes invasion and metastasis of gastric cancer cells via notch signal pathway by targeting ZNF423[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2020, 25(6): 735-739.
- [19] 姚伟林,岳红萍.miR-425-5p在调控宫颈癌HeLa细胞功能中的作用及其机制[J]. *中国性科学*, 2020,29(8):10-14.
- YAO W L, YUE H P. Role and mechanism of miR-425-5p in regulating the function of HeLa cells in cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2020, 29(8): 10-14.
- [20] 刘格歌,陈旺.Hedgehog信号通路抑制剂在抗肿瘤领域的研究进展[J]. *中国药房*, 2023,34(8):1014-1019.
- LIU G G, CHEN W. Research progress of Hedgehog signaling pathway inhibitors in anti-tumor field[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(8): 1014-1019.
- [21] 魏晰麟,周忠笑,张健,等.Hedgehog信号通路蛋白Ptch1和Gli1在胆管癌组织中的表达及意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016,23(1):70-74.
- WEI X L, ZHOU Z X, ZHANG J, et al. Expressions and significance of hedgehog signaling pathway protein of Ptch1 and Gli1 in cholangiocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2016, 23(1): 70-74.
- [22] WANG C Y, CHANG Y C, KUO Y L, et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 16359.
- [23] WANG Y N, CHEN H, JIAO X, et al. PTCH1 mutation promotes antitumor immunity and the response to immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer patients[J]. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2022, 71(1): 111-120.
- [24] 罗江辉,毛远舟,张可贤,等.丙泊酚通过miR-802/PTCH1/SHH通路抑制宫颈癌细胞迁移和侵袭的研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022,22(10):1164-1171.
- LUO J H, MAO Y Z, ZHANG K X, et al. Inhibition of propofol on migration and invasion of cervical cancer cells through miR-802/PTCH1/SHH pathway[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China*, 2022, 22(10): 1164-1171.
- [25] 潘岩,刘鲁明,花永强.芹菜素调控PTCH1/GLI1/Bcl-2轴对胰腺癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. *浙江医学*, 2021,43(16):1734-1738, 后插3.
- PAN Y, LIU L M, HUA Y Q. Apigenin inhibits proliferation and induces apoptosis of human pancreatic cancer cells through down-regulating PTCH1/GLI1/Bcl-2 axis[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2021, 43(16): 1734-1738, F0003.
- [26] YUAN Z M, XIU C, LIU D M, et al. Long noncoding RNA LINC-PINT regulates laryngeal carcinoma cell stemness and chemoresistance through miR-425-5p/PTCH1/SHH axis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(12):23111-23122.
- [27] 于锋,龚小蓉,周毅波.喉癌顺铂耐药细胞株的建立及干性生物学特性分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2018,24(1):39-44.
- YU F, GONG X R, ZHOU Y B. Establishment of a cisplatin-resistant human laryngeal carcinoma cell line and its stem cell biological characteristics[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2018, 24(1): 39-44.
- [28] 管雨欣,丁妍.基于加权基因共表达网络探索喉癌干性关键基因[J]. *数理医药学杂志*, 2024,37(3):171-179.
- ZAN Y X, DING Y. Identification of stemness-related genes in laryngeal cancer by weighted gene co-expression network analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(3): 171-179.

收稿日期: 2024-06-06

修回日期: 2024-08-06