

胃癌患者血清 miRNA-647 水平及临床意义

刘 倩,王宗艳[△]

陕西省人民医院消化二科,陕西 西安 710068

摘要:目的 探讨胃癌患者血清 miRNA-647 水平及临床意义。方法 选取 2018 年 6 月至 2019 年 8 月在该院行手术治疗且术前未进行过放疗、化疗的 60 例胃癌患者作为观察组,60 例胃溃疡患者作为胃溃疡组。另选取该院体检健康者 60 例作为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miRNA-647 水平,分析两组研究对象血清 miRNA-647 水平与胃癌临床病理参数的关系,及其诊断胃癌的可靠性。结果 观察组血清 miRNA-647 水平显著高于胃溃疡组与对照组,胃溃疡组血清 miRNA-647 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 miRNA-647 水平与胃癌患者年龄、性别、分化程度等无相关性($P > 0.05$),与患者肿瘤大小、TNM 分期、幽门螺杆菌(Hp)感染有相关性($P < 0.05$)。血清 miRNA-647 对胃癌的诊断效能优于癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 199(CA199)。结论 血清 miRNA-647 与胃癌肿瘤大小、TNM 分期、Hp 感染呈有关,对胃癌有较好的诊断效能。

关键词:miRNA-647; 胃癌; 血清; 肿瘤标志物

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)07-0874-03

胃癌为常见的消化道肿瘤之一,具有高发病率、高病死率,严重威胁人类的生命健康,胃癌发生与否受生活条件、饮食习惯、幽门螺杆菌(Hp)的影响^[1]。我国胃癌发病率和病死率约占全球 45.0%,而诊治率低于 10.0%,胃癌患者就诊时大多已到中晚期,所以及早进行胃癌筛查、早诊早治对于胃癌患者具有重要意义,而检测胃癌生物标志物特别是血清标志物是改善胃癌患者预后的关键。微小核糖核酸(miRNA)是胃癌患者血清中存在的一种肿瘤标志物,能够调控细胞生长、凋亡^[2]。本研究选取在本院行手术治疗且术前未进行过放疗、化疗的 60 例胃癌患者作为研究对象,探讨其血清 miRNA-647 水平及临床意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 8 月在本院行手术治疗且术前未进行过放疗、化疗的 60 例胃癌患者作为观察组。纳入标准:(1)症状及临床诊断均符合胃癌诊断标准者;(2)临床资料完整者;(3)患者及家属签署书面知情同意书。排除标准:(1)全身性疾病,包括严重肝、肺、心、肾功能不全者;(2)预计生存期不足 3 个月者;(3)严重精神疾病患者;(4)合并其他系统恶性肿瘤患者。同期选取本院胃溃疡患者 60 例作为胃溃疡组,以及体检健康者 60 例作为对照组。观察组男 39 例,女 21 例;年龄 34~78 岁,平均(56.17±5.36)岁;Hp 阳性 34 例,阴性 26 例;

TNM 分期:Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 22 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 7 例;病灶直径≥5 cm 37 例,<5 cm 23 例;分化程度:低分化 27 例,中分化 22 例,高分化 11 例。胃溃疡组男 30 例,女 30 例;年龄 32~74 岁,平均(55.81±5.69)岁;Hp 阳性 32 例,阴性 28 例。对照组男 32 例,女 28 例;年龄 35~75 岁,平均(56.09±5.18)岁;Hp 阳性 35 例,阴性 25 例。3 组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 空腹抽取 4 mL 静脉血,室温下放置 1 h,4 000 r/min 离心 10 min,取 1.5 mL 上清液转至无 RNA 酶离心管,于-80℃冰箱中保存。血清 miRNA 提取采用长沙维尔公司试剂盒,根据说明书进行操作,再根据北京康为生物公司提供的试剂盒说明书进行 miRNA 逆转录反应,反应条件:16℃ 30 min,42℃ 30 min,85℃ 5 min。采取 TRIzol 法提取总 RNA,逆转录为 cDNA,根据美国 Thermo Forma 公司相关试剂盒操作进行实时荧光定量 PCR 检测,反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,共 40 次循环。miRNA-647 上游引物为 5'-GCTACA-CAGAGGCCATTGAA-3',下游引物为 5'-TCCCG-GAGTTCATCTATGTG-3';内参 GAPDH 上游引物为 5'-TGCGACTTCAACAGCAACTC-3',下游引物为 5'-CTTGCTCAGTGTCTTGTCTG-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miRNA-647 相对水平。观察比较各组研

[△] 通信作者,E-mail:419333916@qq.com。

本文引用格式:刘倩,王宗艳.胃癌患者血清 miRNA-647 水平及临床意义[J].检验医学与临床,2021,18(7):874-875.

究对象血清 miRNA-647 水平及其与胃癌临床病理参数的关系。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS20.0 软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miRNA-647 对胃癌的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清 miRNA-647 水平比较 观察组血清 miRNA-647 相对水平(5.06 ± 1.48)高于胃溃疡组(1.85 ± 0.73)和对照组(0.97 ± 0.49),且胃溃疡组高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血清 miRNA-647 水平与胃癌临床病理参数的关系 血清 miRNA-647 水平与胃癌患者年龄、性别、分化程度等无相关($P > 0.05$),与患者肿瘤大小、TNM 分期、Hp 感染有相关($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 血清 miRNA-647、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)诊断胃癌的效能比较 ROC 曲线分析显示,血清 miRNA-647 诊断胃癌的曲线下面积(AUC)高于 CEA、CA199。见表 2。

表 1 miRNA-647 相对水平与临床病理参数的关系				
参数	<i>n</i>	miRNA-647($\bar{x} \pm s$)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			0.520	0.770
<50 岁	34	5.03±1.32		
≥50 岁	26	4.90±1.34		
性别			0.467	0.834
男	41	5.02±1.39		
女	19	5.84±1.48		
分化程度			3.368	0.185
高	27	4.84±0.48		
低	33	4.87±0.63		
肿瘤大小			4.794	<0.001
<5 cm	37	4.77±0.35		
≥5 cm	23	6.30±0.34		
TNM 分期			3.893	<0.001
I ~ II	28	8.32±1.08		
III ~ IV	32	9.84±1.68		
Hp 感染			3.976	<0.001
阳性	35	8.14±1.06		
阴性	25	10.23±2.01		

表 2 血清 miRNA-647、CEA、CA199 诊断胃癌的效能比较

指标	AUC	标准误	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
miRNA-647	0.835	0.020	0.790~0.828	90.00	86.67	0.766	0.002
CEA	0.714	0.015	0.703~0.745	83.33	80.00	0.633	0.024
CA199	0.611	0.069	0.568~0.636	78.33	76.67	0.550	0.033

3 讨 论

胃癌早期症状不明显,容易复发、转移,预后差,胃镜检查可诊断胃癌但不适应于早期胃癌筛查,而血清学标志物检测作为新型、无创的检测手段,对胃癌的诊断有重要意义^[3]。

miRNA 由 19~25 个核苷酸构成,为非编码小分子 RNA,长度约为 22 个核苷酸,可折叠形成前体转录物再合成为成熟的 miRNA。miRNA 配对结合靶 mRNA 致使其降解、翻译改变蛋白质,转录后水平负性调节基因转录,在细胞生长、细胞分化、新陈代谢、增殖及凋亡等生物学进程中发挥重要的调控作用。血清 miRNA 与肿瘤的发生与发展有关,不同生物体、不同疾病类型、不同细胞生长周期,miRNA 表达情况不同。在乳腺癌、肝癌、结肠癌等恶性肿瘤中 miRNA-647 水平较同,而关于胃癌组织 miRNA-647 水平的研究较少,调控机制尚不明确。有研究表明,胃癌组织 miRNA-223 水平较癌旁组织明显升高^[4]。血清 miRNA 的来源有 3 种:凋亡细胞破损后释放;外泌

体、穿梭囊泡运输,细胞膜包裹传导;分泌中与 RNA 结合蛋白结合后释放。miRNA 可长期储存于人体血清、血浆中,可适应酸碱变化、温度变化。不同恶性肿瘤特异性 miRNA 不同,起源的组织或器官可由低分化肿瘤组织的 miRNA 水平确定,miRNA 是检测恶性肿瘤的理想血清标志物^[5]。

本研究结果显示,观察组血清 miRNA-647 水平显著高于胃溃疡组和对照组($P < 0.05$),说明 miRNA-647 水平在胃癌患者血清中较胃溃疡患者和体检健康者明显升高。本研究结果还显示,血清 miRNA-647 水平与胃癌患者年龄、性别、分化程度等无相关性($P > 0.05$),与患者肿瘤大小、TNM 分期、Hp 感染有相关($P < 0.05$),这与徐娟等^[6]、周欣亮等^[7]研究结果一致。

综上所述,血清 miRNA-647 水平与胃癌肿瘤大小、TNM 分期、Hp 感染有关,对胃癌有较好的诊断效能。

(下转第 883 页)

- GSK3B/cyclin D1/cyclin E1 pathway[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 17: 21-30.
- [10] WANG Y, ARRIBAS-LAYTON M, CHEN Y F, et al. DDX6 orchestrates mammalian progenitor function through the mRNA degradation and translation pathways[J]. Mol Cell, 2015, 60(1): 118-130.
- [11] CAMPBELL T M, CASTRO M, DE OLIVEIRA K G, et al. ER α binding by transcription factors NFIB and YBX1 enables FGFR2 signaling to modulate estrogen responsiveness in breast cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(2): 410-421.
- [12] CAMPBELL T M, CASTRO M, DE SANTIAGO I, et al. FGFR2 risk SNPs confer breast cancer risk by augmenting oestrogen responsiveness[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(8): 741-750.
- [13] JUNG K, WU F, WANG P, et al. YB-1 regulates Sox2 to coordinately sustain stemness and tumorigenic properties in a phenotypically distinct subset of breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 328.
- [14] CASTELLANA B, AASEN T, MORENO-BUENO G, et al. Interplay between YB-1 and IL-6 promotes the metastatic phenotype in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 38239-38256.
- [15] SHIBATA T, TOKUNAGA E, HATTORI S, et al. Y-box binding protein YBX1 and its correlated genes as biomarkers for poor outcomes in patients with breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(98): 37216-37228.
- [16] ZHENG X, ZHANG J, FANG T, et al. The long non-coding RNA PIK3CD-AS2 promotes lung adenocarcinoma progression via YBX1-mediated suppression of p53 pathway[J]. Oncogenesis, 2020, 9(3): 34.
- [17] YUE D, WANG Y, SUN Y, et al. C1QBP regulates YBX1 to suppress the androgen receptor (AR)-enhanced RCC cell invasion[J]. Neoplasia, 2017, 19(2): 135-144.
- [18] HARADA M, KOTAKE Y, OHHATA T, et al. YB-1 promotes transcription of cyclin D1 in human non-small-cell lung cancers[J]. Genes Cells, 2014, 19(6): 504-516.
- [19] XU M, JIN H, XU C X, et al. miR-382 inhibits osteosarcoma metastasis and relapse by targeting Y box-binding protein 1[J]. Mol Ther, 2015, 23(1): 89-98.
- [20] KHAN M I, ADHAMI V M, LALL R K, et al. YB-1 expression promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer that is inhibited by a small molecule fisetin[J]. Oncotarget, 2014, 5(9): 2462-2474.
- [21] CUI Y, LI F Z, XIE Q, et al. YBX1 mediates autophagy by targeting p110 β and decreasing the sensitivity to cisplatin in NSCLC[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 476.
- [22] SHIBATA T, WATARI K, IZUMI H, et al. Breast cancer resistance to antiestrogens is enhanced by increased ER degradation and ERBB2 expression[J]. Cancer Res, 2017, 77(2): 545-556.
- [23] PANDYA K, WYATT D, GALLAGHER B, et al. PKC α attenuates Jagged-1-mediated Notch signaling in ErbB-2-positive breast cancer to reverse trastuzumab resistance[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(1): 175-186.
- [24] ZHANG G M, WAN F N, QIN X J, et al. Prognostic significance of the TREK-1 K2P potassium channels in prostate cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(21): 18460-18468.
- [25] IZUMI H, NAGAO S, MOCHIZUKI S, et al. Optimal sequence of antisense DNA to silence YB-1 in lung cancer by use of a novel polysaccharide drug delivery system[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2472-2478.
- [26] SU W, FENG S, CHEN X, et al. Silencing of long non-coding RNA MIR22HG triggers cell survival/death signaling via oncogenes YBX1, Met, and p21 in lung cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(12): 3207-3219.

(收稿日期: 2020-08-11 修回日期: 2020-12-16)

(上接第 875 页)

参考文献

- [1] 翟蒙, 张蕾, 袁红霞, 等. 应用双向热循环消减 SELEX 技术筛选胃癌血清核酸适配体[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1145-1154.
- [2] 张珊珊, 蒲超, 张翼, 等. 微小 RNA-503 在急性脑梗死病人血清中的表达及对胰岛素样生长因子 1 受体信号通路的调控[J]. 安徽医药, 2019, 23(11): 2146-2151.
- [3] 谭生权, 张碧涛, 孙建华. 血清胰岛素样生长因子 1 与 E-钙黏蛋白在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5): 467-470.
- [4] 王静, 吴兵, 沙莎, 等. MicroRNA-223 在胃癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(2): 77-80.
- [5] 罗露, 周恩, 欧阳思, 等. 42 例喉癌患者血清 microRNA let-7a 水平的变化及意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 96-100.
- [6] 徐娟, 张承顺. 血清胃蛋白酶原和胃泌素 17 水平对老年胃癌患者的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(11): 771-773.
- [7] 周欣亮, 吴昊, 李丹, 等. miR-133a-3p 在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 613-619.

(收稿日期: 2020-07-10 修回日期: 2021-01-22)