

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.021

乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 与肿瘤恶性增殖基因表达和预后的关系*

何 英¹,石先伟²,张雪琳¹,刘臻臻¹,朱克鹏¹,尹均明¹,杜果城^{1△}

1.南充市中心医院乳腺甲状腺血管外科,四川南充 637000 ;2.川北医学院第二临床医学院,四川南充 637000

摘 要:目的 探讨乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 与肿瘤恶性增殖基因表达和预后的关系。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2020 年 8 月南充市中心医院收治的 490 例乳腺癌患者作为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测癌组织与癌旁组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 及恶性增殖基因[Yes 关联蛋白 1(YAP1)、PIWIL 样蛋白 2(Piwil2)、zeste 基因增强子同源物 2(EZH2)]水平。随访 3 年,根据总生存情况将患者分为生存组和死亡组。采用 Pearson 相关分析乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与恶性增殖基因水平的相关性。采用 Log-Rank χ^2 和 Kaplan-Meier 生存曲线分析乳腺癌患者 3 年生存情况。采用多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者死亡的影响因素。**结果** 乳腺癌组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平低于癌旁组织,YAP1、Piwil2、EZH2 信使 RNA(mRNA)水平高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。死亡组淋巴结转移、TNM 分期为Ⅲ期、miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达患者的比例高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达、淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅲ期乳腺癌患者生存曲线分别低于 miR-216b-5p 高表达、miR-589-5p 高表达、无淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅰ+Ⅱ期患者生存曲线($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,淋巴结转移、TNM 分期为Ⅲ期、miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达均是乳腺癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论** 与癌旁组织相比,乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平降低,且与恶性增殖基因高表达、TNM 分期增高、淋巴结转移有关。

关键词:乳腺癌; miR-216b-5p; miR-589-5p; 恶性增殖基因; 病理特征; 预后
中图法分类号:R737.9;R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)08-1116-06

Relationship between miR-216b-5p,miR-589-5p and tumor malignant proliferation gene expression and prognosis in breast cancer tissues*

HE Ying¹,SHI Xianwei²,ZHANG Xuelin¹,LIU Zhenzhen¹,
ZHU Kepeng¹,YIN Junming¹,DU Guocheng^{1△}

1. Department of Breast and Thyroid Vascular Surgery, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. the Second Clinical Medical School of North Sichuan Medical University, Nanchong, Sichuan 63700, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between miR-216b-5p, miR-589-5p and tumor malignant proliferation gene expression and prognosis in breast cancer tissues. **Methods** A total of 490 breast cancer patients who were admitted to Nanchong Central Hospital from August 2017 to August 2020 were selected as study objects. MiR-216b-5p, miR-589-5p and malignant proliferating genes [Yes associated protein 1 (YAP1), PIwiL-like protein 2 (Piwil2) and zeste gene potentiator homology 2 (EZH2)] levles in cancer tissue and paracancer tissue were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. Patients were followed up for 3 years, and they were divided into survival group and death group according to overall survival. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of miR-216b-5p, miR-589-5p and the levels of malignant proliferation genes in breast cancer tissues. The 3 years survival of breast cancer patients was analyzed by Log-Rank χ^2 and Kaplan-Meier survival curves. Multivariate Cox regression was used to analyze the influencing factors of death in breast cancer patients. **Results** MiR-216b-5p and miR-589-5p in breast cancer tissues were lower than those in paracancer tissues, while the messenger RNA(mRNA) levels of YAP1, Piwil2 and EZH2 were higher than those in paracancer tissues, with statistical significance ($P<0.05$). The proportions of patients with lymph node metastasis, TNM stage Ⅲ, miR-216b-5p low expression and

* 基金项目:四川省南充市 2022 年市校科技战略合作专项(22SXQT0195)。
作者简介:何英,女,主治医师,主要从事乳腺、甲状腺外科学方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:dgc750504@163.com。

miR-589-5p low expression in death group were higher than those in survival group, with statistical significance ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis results show that the survival curves of patients with miR-216b-5p low expression, miR-589-5p low expression, lymph node metastasis and TNM stage III were lower than those of patients with miR-216b-5p high expression, miR-589-5p high expression, no lymph node metastasis and TNM stage I + II respectively ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that lymph node metastasis, TNM stage III, miR-216b-5p low expression and miR-589-5p low expression were risk factors for death of breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with paracancer tissue, miR-216b-5p and miR-589-5p in breast cancer tissues are decreased, which are associated with high expression of malignant proliferation genes, increased TNM staging, lymph node metastasis.

Key words: breast cancer; microRNA-216b-5p; microRNA-589-5p; malignant proliferation gene; pathological feature; prognosis

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤,发生于乳腺上皮组织^[1]。随着治疗方法的不断改进,早期乳腺癌患者临床获益明显,经手术和放化疗综合方案治疗的治愈率可达 90%,但针对晚期患者尚无高效治疗方法,仍存在较高的病死率^[2],由此可见肿瘤恶性程度与患者预后密切相关。有研究表明,乳腺癌恶性程度与肿瘤细胞恶性增殖直接相关,诸多基因异常表达共同参与了该过程^[3]。微小 RNA (miRNA) 为内源性非编码 RNA,进化上高度保守,能参与表观遗传、细胞周期变化、细胞增殖凋亡、侵袭转移等过程,乳腺上皮细胞癌变可引起多种 miRNA 水平变化^[4-5]。研究表明,miR-216b-5p、miR-589-5p 在某些妇科肿瘤进程中具有抑癌作用,如卵巢癌、子宫内膜癌等,且与不良预后有关^[6-7]。黄明等^[6]研究报道,miR-216b-5p 可以减弱卵巢癌 A2780 细胞增殖、侵袭和迁移能力。WANG 等^[7]研究发现,与正常子宫内膜组织相比,子宫内膜癌组织中 miR-589-5p 水平明显下调,miR-589-5p 过表达明显抑制子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭。另有研究表明,miR-589-5p 低水平与结直肠癌患者的不良预后有关。目前关于 miR-216b-5p、miR-589-5p 在乳腺癌的发生、发展及与预后的关系的研究少见报道。因此,本研究探讨了乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 与肿瘤恶性增殖基因表达和预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2020 年 8 月南充市中心医院收治的 490 例乳腺癌患者作为研究对象。年龄 32~71 岁,平均 (58.46 ± 5.57) 岁;肿瘤最大径: < 2 cm 195 例, ≥ 2 cm 295 例;绝经 253 例;淋巴结转移 289 例;分子分型: Luminal A 型 106 例, Luminal B 型 163 例, Her-2 阳性型 135 例, 三阴性型 86 例;分化程度: 中高分化 204 例, 低分化 286 例; TNM 分期: I + II 期 192 例, III 期 298 例。纳入标准: (1) 符合文献[8]中乳腺癌的诊断标准,且经病理学检查确诊; (2) 女性; (3) 无精神疾病、免疫缺陷疾病、雌激素依赖性疾病、急性炎症; (4) 入组前未进行乳腺癌的系统治疗; (5) 病历资料完整; (6) 进行改良

根治术治疗,由副高级及以上医生实施。排除标准: (1) 心、肝、肾功能异常; (2) 合并其他部位恶性肿瘤如肝癌、胃癌、卵巢癌、胶质瘤、甲状腺癌等; (3) 因围术期相关并发症而死亡; (4) 肿瘤复发; (5) 预计生存时间 < 90 d; (6) 哺乳、妊娠期女性; (7) 发生远处转移者。本研究经南充市中心医院医学伦理委员会审核批准 (20170713159), 且患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应检测 取术中收集的乳腺癌组织与癌旁组织标本 (距离癌组织 2~5 cm), 采用 TRIZOL 试剂 (南京森贝伽生物科技有限公司) 提取总 RNA, 测定其浓度与纯度, 将 2 μ L 总 RNA 反转录为互补 DNA (cDNA)。通过 ABI7500 聚合酶链反应仪 (北京智杰方远科技有限公司) 检测, 反应体系 (20.0 μ L): cDNA 1.0 μ L, $2 \times$ SYBR Green Mix 10.0 μ L, 去离子水 7.4 μ L, 正反向引物 10 μ mol/L 各 0.8 μ L。反应条件: 95 $^{\circ}$ C, 60 s; 95 $^{\circ}$ C, 15 s; 60 $^{\circ}$ C, 15 s; 72 $^{\circ}$ C, 45 s, 连续循环 40 次。引物由北京伊塔生物科技有限公司设计合成。聚合酶链反应扩增产物通过 2% 琼脂糖电泳分离, 以 U6 为内参。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平, 以及恶性增殖基因 Yes 关联蛋白 1 (YAP1) 信使 RNA (mRNA)、PIWIL 样蛋白 2 (Piwil2) mRNA、zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) mRNA 水平。引物序列见表 1。miR-216b-5p、miR-589-5p 高低表达按总样本均值划分, 高表达为 $\geq$ 均值, 低表达为 $<$ 均值。

1.2.2 随访 对所有治疗后的患者随访 3 年, 随访方式为门诊复查 (评估临床表现、体格检查、乳腺超声、乳腺 X 线片、肿瘤标志物等), 前 2 年每 3 个月随访 1 次, 第 3 年开始每 6 个月随访 1 次, 随访终点为死亡或随访时间至 2023 年 8 月, 根据 3 年总生存情况将患者分为生存组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析乳

腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与恶性增殖基因水平的相关性;采用 Log-Rank χ^2 和 Kaplan-Meier 生存曲线分析乳腺癌患者 3 年生存情况;采用

多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者死亡的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 引物序列

引物名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-216b-5p	CTACCCTGCGGAGATCAC	TAGGACAGCCAGGCCAGCAACA
miR-589-5p	TCACCCTGAGATGGGAGC	AGCTCTTCCTCCTCCACAT
YAP1 mRNA	ACCGGATGTACAGAAGCCCTGA	GTACATCATGGGCTTCCGGTACAT
Piwil2 mRNA	GGGCGTGATCATAACGACCG	CCTGATGTAATTAATGTCTGG
EZH2 mRNA	CATTTCGCGAGCTGCGCG	GTGGAGGGAGAAGGCTCAAT
U6	TTGCCGACAGGATGCAGAA	GCCGATCCACACGGAGTACT

2 结 果

2.1 乳腺癌组织与癌旁组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平比较 乳腺癌组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平低于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 乳腺癌组织与癌旁组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平比较($\bar{x}\pm s$)

部位	<i>n</i>	miR-216b-5p	miR-589-5p
癌旁组织	490	1.15±0.26	1.02±0.25
乳腺癌组织	490	0.56±0.12	0.77±0.19
<i>t</i>		65.301	27.670
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 乳腺癌组织与癌旁组织中恶性增殖基因水平比较 乳腺癌组织中 YAP1 mRNA、Piwil2 mRNA、EZH2 mRNA 水平高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 乳腺癌组织与癌旁组织中恶性增殖基因水平比较($\bar{x}\pm s$)

部位	<i>n</i>	YAP1 mRNA	Piwil2 mRNA	EZH2 mRNA
癌旁组织	490	0.72±0.17	1.03±0.24	0.98±0.22
乳腺癌组织	490	1.61±0.37	2.11±0.51	2.09±0.50
<i>t</i>		-98.505	-54.334	-87.753
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与恶性增殖基因水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,乳腺癌组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与 YAP1 mRNA、Piwil2 mRNA、EZH2 mRNA 水平均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 4 乳腺癌组织 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与恶性增殖基因水平的相关性

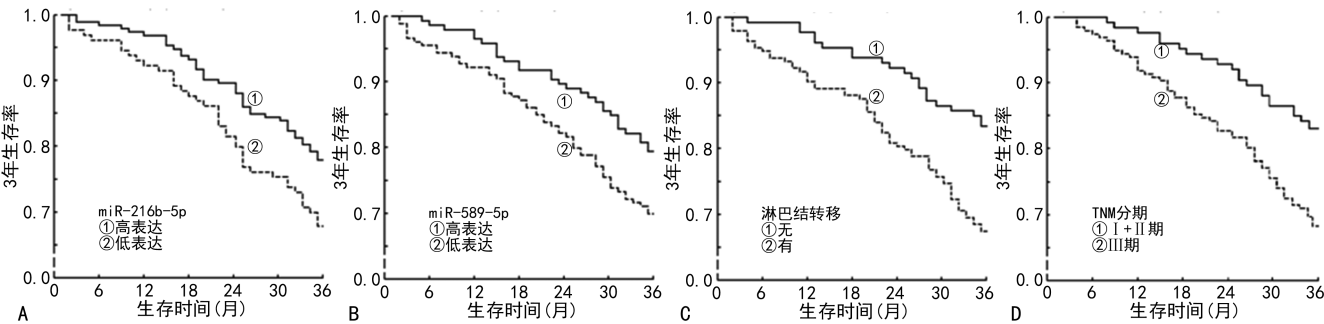
项目	YAP1 mRNA		Piwil2 mRNA		EZH2 mRNA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-216b-5p	-0.512	<0.001	-0.546	<0.001	-0.459	<0.001
miR-589-5p	-0.498	<0.001	-0.474	<0.001	-0.508	<0.001

2.4 临床资料在生存组和死亡组间的比较 490 例患者随访 3 年,失访 15 例,成功随访 475 例。其中生存 351 例,死亡 124 例。miR-216b-5p 高低表达按总样本均值 0.56 划分,miR-589-5p 高低表达按总样本均值 0.77 划分。死亡组淋巴结转移、TNM 分期为Ⅲ期、miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达患者的比例高于生存组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 临床资料在生存组和死亡组间的比较[$n(\%)$]

项目	生存组 (<i>n</i> =351)	死亡组 (<i>n</i> =124)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			3.064	0.063
<60	201(57.26)	59(47.58)		
≥60	150(42.74)	65(52.42)		
肿瘤最大径(cm)			2.222	0.105
<2	148(42.17)	42(33.87)		
≥2	203(57.83)	82(66.13)		
绝经			3.098	0.059
否	179(51.00)	51(41.13)		
是	172(49.00)	73(58.87)		
分子分型			2.796	0.424
Luminal A 型	71(20.23)	31(25.00)		
Luminal B 型	125(35.61)	35(28.23)		
Her-2 阳性型	96(27.35)	34(27.42)		
三阴性型	59(16.81)	24(19.35)		
淋巴结转移			14.882	<0.001
无	160(45.58)	32(25.81)		
有	191(54.42)	92(74.19)		
TNM 分期			13.728	<0.001
I+Ⅱ期	154(43.87)	31(25.00)		
Ⅲ期	197(56.13)	93(75.00)		
分化程度			3.018	0.082
中高分化	156(44.44)	44(35.48)		
低分化	195(55.56)	80(64.52)		
miR-216b-5p			6.991	0.008
低表达	128(36.47)	62(50.00)		
高表达	223(63.53)	62(50.00)		
miR-589-5p			7.009	0.008
低表达	181(51.57)	81(65.32)		
高表达	170(48.43)	43(34.68)		

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析 将表 5 中差异有统计学意义的指标进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析,结果显示,miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达、淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅲ期乳腺癌患者生存曲线分别低于 miR-216b-5p 高表达、miR-589-5p 高表达、无淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅰ+Ⅱ期患者生存曲线(Log-Rank $\chi^2=6.677, 8.205, 7.830, 6.160, P=0.010, 0.004, 0.005, 0.013$)。见图 1。



注:A 为不同 miR-216b-5p 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为不同 miR-589-5 表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线;C 为不同淋巴转移情况患者 Kaplan-Meier 生存曲线;D 为不同 TNM 分期患者 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线分析

表 6 乳腺癌患者死亡的多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	OR 的 95%CI
常数项	-0.147	0.064	5.225	0.022	—	—
淋巴结转移	0.577	0.211	7.471	0.006	1.781	1.178~2.693
TNM 分期	0.654	0.166	15.596	<0.001	1.923	1.389~2.663
miR-216b-5p	0.484	0.170	8.104	0.004	1.623	1.163~2.264
miR-589-5p	0.615	0.133	21.387	<0.001	1.849	1.425~2.401

注:—表示无数据。

3 讨 论

2018 年全球女性乳腺癌发病率、病死率分别为 46.3/10⁵、13.0/10⁵,虽然我国女性乳腺癌发病率(36.1/10⁵)、病死率(8.8/10⁵)在全球范围内相对较低,但仍然呈逐年升高趋势^[9]。随着生活方式、生存环境、饮食习惯的变化,以及受人口增长、人口老龄化的影响,乳腺癌发病率在今后很长一段时间将持续升高,疾病负担也将日益增加^[10]。由于乳腺癌早期症状和体征缺乏特异性,容易被忽视,且随着病情的进展易出现全身多器官病变,导致治疗效果往往欠佳,预后较差^[11]。有研究表明,肿瘤细胞恶性增殖与乳腺癌进展和预后密切相关^[3],故寻找影响乳腺癌发生、发展的生物学分子,对于改善预后状况、降低病死率尤为重要。

人类约 30% 的基因受 miRNA 调控,一种 miRNA 可调控超过 200 个靶基因,单链 miRNA 可通过同源序列和靶 mRNA 的 3'UTR 充分结合,阻止 mRNA 翻译或降解^[12]。miRNA 能参与细胞恶性行为,在不同肿瘤中均有表达,可通过调控癌细胞黏附、增

2.6 乳腺癌患者死亡的多因素 Cox 回归分析 以生存状态(死亡=1,存活=0)为因变量,将 miR-216b-5p (高表达=0,低表达=1)、miR-589-5p(高表达=0,低表达=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)、TNM 分期(Ⅰ+Ⅱ期=0,Ⅲ期=1)作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:淋巴结转移、TNM 分期为Ⅲ期、miR-216b-5p 低表达、miR-589-5p 低表达均是乳腺癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

殖、侵袭、转移等相关基因表达,影响肿瘤生长转移、增殖与血管生成^[13]。有研究表明,miRNA 表达谱于正常乳腺组织与乳腺癌组织中存在差异,提示乳腺癌的形成与 miRNA 关系密切,miRNA 异常表达是乳腺癌发病的重要影响因素^[14]。同时,有研究报道 miRNA 可通过调控肿瘤微环境而促进或抑制乳腺癌转移^[15]。也有研究认为,乳腺癌干细胞增殖分化是肿瘤生长的基础,而 miRNA 参与了乳腺癌干细胞的分化过程^[16]。miR-216b-5p、miR-589-5p 为近年来在肿瘤领域颇受关注的 miRNA 分子。周丹丹等^[17]研究表明,miR-216b-5p 水平在胶质瘤 U251、LN-229、U87 细胞中降低,miR-216b-5p 低表达将促进胶质瘤细胞迁移与侵袭。于宗男等^[18]研究表明,miR-216b-5p 可通过靶向调节自噬相关基因 5(Atg5)表达而诱导喉癌 TU686 细胞凋亡,从而发挥抑癌作用。MEN-BARI 等^[19]研究发现,miR-216b-5p 低表达与乳腺癌患者淋巴结转移、临床高分期、肿瘤增大相关,且 miR-216b-5p 在乳腺癌细胞系中高表达抑制了肿瘤增殖。本研究结果显示,乳腺癌组织中 miR-216b-5p 水

平低于癌旁组织($P < 0.05$),提示 miR-216b-5p 低表达与乳腺癌发生、发展有关。进一步分析可知,组蛋白去乙酰化酶(HDAC)8 是一种加速癌症增殖和发展的癌基因,HDAC8 已被证实可被 miR-216b-5p 直接下调^[19],故推测 miR-216b-5p 可能通过下调 HDAC8 表达而抑制乳腺癌形成与进展。miR-589-5p 作为一种抑癌因子,在前列腺癌、肝癌中具有抑制肿瘤形成和进展的作用。JI 等^[20]研究发现,miR-589-5p 在前列腺癌中表达下调,并可通过靶向 CC 基序趋化因子配体 5 调节肿瘤细胞的存活和转移能力。ZHANG 等^[21]研究报道,CD90⁺ 高表达与血管侵袭和复发相关,并显著降低了患者生存率,而 miR-589-5p 水平与 CD90⁺ 水平呈负相关,miR-589-5p 可通过沉默丝裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)抑制 CD9⁺ 肝癌干细胞干性特性。本研究结果显示,乳腺癌组织中 miR-589-5p 水平低于癌旁组织($P < 0.05$),表明乳腺癌的发生和发展与 miR-589-5p 水平降低有关。RAHBARI 等^[22]研究表明,与非癌对照相比,在三阴性乳腺癌临床标本及乳腺癌细胞系中 miR-589-5p 表达下调、HDAC3 表达上调,双荧光素酶报告基因测定证实了 miR-589-5p 对 HDAC3 具有直接靶向作用,miR-589-5p 可通过靶向抑制 HDAC3 介导其对乳腺癌细胞的抗增殖作用,故推测 miR-589-5p 低表达可能通过上调 HDAC3 表达而促进乳腺癌发生和发展。

肿瘤细胞恶性增殖为乳腺癌进展的内在机制,亦为肿瘤负荷增大的核心因素,检测恶性增殖基因表达水平能反映乳腺癌恶性程度^[23]。恶性增殖基因表达异常可增加乳腺癌细胞的增殖活性,YAP1、Piwil2、EZH2 等基因是与乳腺癌关联紧密的恶性增殖基因^[2]。Hippo-YAP 通路为抑癌通路,YAP1 是该通路的下游分子,YAP1 发挥负调控作用,能够促进乳腺癌细胞增殖^[24]。Piwil2 属于 Argonaute 蛋白家族,是干细胞分裂中的关键调控基因,在乳腺癌干细胞分化及肿瘤增殖、生长中发挥重要作用^[25]。EZH2 表达增强能促进细胞癌变,使细胞异常增殖,导致乳腺癌肿瘤形成^[26]。本研究结果显示,乳腺癌组织中 YAP1 mRNA、Piwil2 mRNA、EZH2 mRNA 水平高于癌旁组织($P < 0.05$),提示乳腺癌细胞恶性增殖行为活跃。Pearson 相关分析结果显示,乳腺癌组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平与增殖基因 YAP1 mRNA、Piwil2 mRNA、EZH2 mRNA 水平呈负相关,推测 miR-216b-5p、miR-589-5p 可能通过下调恶性增殖基因表达而对乳腺癌发生、发展起到抑制作用,二者水平下降,使得恶性增殖基因表达抑制受限,导致恶性增殖基因大量表达。本研究结果显示,miR-216b-5p、miR-589-5p 低表达是乳腺癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$),提示 miR-216b-5p、miR-589-5p 有望成为评估乳腺癌患者的预后情况的生物学指标。分析原因可能为 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平越低,恶性

增殖基因水平越高,乳腺癌恶性程度越高,故预后相对更差。此外,淋巴结转移、TNM 分期为Ⅲ期也是乳腺癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$),提示病情严重的患者其发生死亡的风险更大,临床在检测癌组织中 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平的同时还应结合淋巴结转移、TNM 分期等临床因素进行综合评估。

综上所述,miR-216b-5p、miR-589-5p 在乳腺癌组织中均呈低表达,二者低表达与恶性增殖基因水平、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度、3 年总生存率有关,检测 miR-216b-5p、miR-589-5p 水平有助于评估乳腺癌发生、发展及预后。

参考文献

- [1] 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 Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会. 乳腺癌放射治疗指南(中国医师协会 2020 版)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(4): 321-342.
- [3] 江宁祥, 曹迪, 李振宇, 等. 肿瘤恶性增殖及侵袭相关基因在乳腺癌组织中表达水平与前哨淋巴结阳性数相关性分析[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1236-1240.
- [4] PETRI BJ, KLINGE CM. Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(3): 837-886.
- [5] 熊尚婉, 陈琦, 许文林. microRNA 与乳腺癌干细胞的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(13): 2344-2346.
- [6] 黄明, 赵宗霞, 葛俊丽, 等. miR-216b-5p 在卵巢癌细胞系 A2780 中的表达及对增殖, 迁移和侵袭的影响[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(10): 1352-1356.
- [7] WANG Y, DONG L, LIU Y. Targeting thyroid receptor interacting protein 6 by microRNA-589-5p inhibits cell proliferation, migration, and invasion in endometrial carcinoma[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(8): 529-536.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [9] 张雪, 董晓平, 管雅喆, 等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92.
- [10] 李慧芳, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 郭晨明, 等. 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的危险因素及血清 CA125、COX-2、sTNFR-P55 的预测价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(2): 384-389.
- [11] 李健斌, 江泽飞. 2021 年中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南更新要点解读[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1835-1838.
- [12] 王书廷, 李高峰, 李恒, 等. miR-590 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(20): 3702-3705.
- [13] 唐德平, 邢梦洁, 宋文涛, 等. microRNA 治疗在癌症及其他疾病中的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(11): 64-73.

• 肺部疾病的实验室检测专题 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.08.022

血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 对肺炎支原体感染患儿病情严重程度及预后的预测价值*

马亚波¹, 高珊¹, 董艳菊²

河北省保定市第二中心医院:1. 儿二科;2. 呼吸二科, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 对肺炎支原体(MP)感染患儿病情严重程度及预后的预测价值。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2023 年 5 月在该院接受治疗的 124 例 MP 感染患儿作为 MP 感染组,另选取同期在该院进行体检的 124 例健康儿童作为对照组。依据 CURB-65 评分系统进行病情严重程度评估,将 MP 感染患儿分为重度组与轻度组。随访 6 个月,根据预后情况将患儿分为预后良好组和预后不良组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 表达水平。采用 Pearson 相关分析 MP 感染患儿血清 lncRNA RPPH1 表达水平与 miR-145-3p 表达水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 对重度 MP 感染的预测效能及对 MP 感染患儿预后不良的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析 MP 感染患儿预后不良的影响因素。**结果** MP 感染组患儿血清 lncRNA RPPH1 表达水平低于对照组,血清 miR-145-3p 表达水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。59 例患儿纳入重度组,65 例患儿纳入轻度组。重度组血清 lncRNA RPPH1 表达水平低于轻度组,miR-145-3p 表达水平高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TargetScanHuman 网址预测结果显示,lncRNA RPPH1 与 miR-145-3p 间存在结合位点。Pearson 相关分析结果显示,MP 感染患儿血清 lncRNA RPPH1 表达水平与 miR-145-3p 表达水平呈负相关($r = -0.663, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 联合预测重度 MP 感染的曲线下面积(AUC)为 0.898,大于血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 单独预测的 AUC($Z = 2.065, 2.106, P = 0.039, 0.035$)。根据随访结果,76 例患儿纳入预后良好组,48 例患儿纳入预后不良组。预后不良组血清 lncRNA RPPH1 表达水平低于预后良好组,血清 miR-145-3p 表达水平高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 联合预测 MP 感染患儿预后不良的 AUC 为 0.927,大于血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 单独预测的 AUC($Z = 2.590, 2.385, P = 0.010, 0.017$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 lncRNA RPPH1 < 0.836 ,miR-145-3p ≥ 1.224 是 MP 感染患儿预后不良的危险因素($P < 0.05$)。**结论** MP 感染患儿血清 lncRNA RPPH1 水平显著降低,miR-145-3p 水平显著升高,且相比于血清 lncRNA RPPH1、miR-145-3p 单独预测,二者联合预测重度 MP 感染及 MP 患儿预后不良的效果更好。

关键词:长链非编码 RNA RPPH1; 微小 RNA-145-3p; 儿童; 肺炎支原体; 病情; 预后

中图法分类号:R725;R512.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)08-1121-06

Predictive value of serum lncRNA RPPH1 and miR-145-3p for the severity and prognosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children*

MA Yabo¹, GAO Shan¹, DONG Yanju²

1. The Second Department of Pediatric; 2. the Second Department of Respiratory, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum lncRNA RPPH1 and miR-145-3p for the severity and prognosis of Mycoplasma pneumoniae (MP) infection in children. **Methods** A total of 124 children with MP infection who received treatment in the hospital from June 2020 to May 2023 were selected as the MP infection group, and 124 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the CURB-65 scoring system, the severity of MP-infected children was assessed and divided into severe group and mild group. The patients were followed up for 6 months and divided into good prognosis group and poor prognosis group. The expression levels of serum lncRNA RPPH1 and miR-145-3p were detected by real-time fluorescence quantification and polymerase chain re-

* 基金项目:河北省保定市科技计划项目(2041ZF219)。

作者简介:马亚波,女,主治医师,主要从事小儿重症肺炎方向的研究。