

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.020

miR-187、MMP2、CEA 在胆囊癌患者中的表达水平及临床意义

杨 阳¹, 贾万理^{1△}, 晋 婕²

1. 西安高新医院输血科, 陕西西安 710075; 2. 西安金域医学检验所有限公司, 陕西西安 710018

摘 要:目的 探讨微小 RNA-187(miR-187)、基质金属蛋白酶 2(MMP2)、癌胚抗原(CEA)在胆囊癌患者中的表达水平及临床意义。方法 采用回顾性研究方法, 收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月西安高新医院肿瘤科收治的胆囊癌患者 102 例作为癌症组, 100 例胆囊良性肿瘤患者作为良性组, 收集同期 100 例体检健康者作为对照组, 比较 3 组研究对象 miR-187、MMP2、CEA 水平。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 miR-187、MMP2、CEA 对胆囊癌的诊断效能。采用 COX 回归分析胆囊癌患者预后的影响因素。结果 癌症组 miR-187、MMP2、CEA 水平明显高于对照组及良性组, 良性组 miR-187、MMP2、CEA 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, miR-187、MMP2、CEA 联合检测诊断胆囊癌的曲线下面积为 0.908, 灵敏度和特异度分别为 92.2% 和 80.0%。COX 回归分析结果显示, Nevin 分期、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移情况及 miR-187、MMP2、CEA 水平是胆囊癌患者预后的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 miR-187、MMP2、CEA 水平在胆囊癌患者中明显升高, 是影响患者预后的因素, 且 3 项指标联合检测有助于胆囊癌的早期诊断。

关键词: 胆囊癌; 微小 RNA-187; 基质金属蛋白酶 2; 癌胚抗原

中图法分类号: R735.8

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)16-2239-04

Expression levels and clinical significance of miR-187, MMP2 and CEA in patients with gallbladder cancer

YANG Yang¹, JIA Wanli^{1△}, JIN Jie²

1. Department of Blood Transfusion, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;

2. Xi'an Jinyu Medical Laboratory Co., Ltd, Xi'an, Shaanxi 710018, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of microRNA-187 (miR-187), matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with gallbladder cancer. **Methods** Used retrospective research method, a total of 102 patients with gallbladder cancer who were admitted to the Department of Oncology of Xi'an High-tech Hospital from January 2016 to June 2018 were collected as the cancer group, 100 patients with benign gallbladder tumors were collected as the benign group, and 100 healthy subjects with physical examination during the same period were collected as the control group. The levels of miR-187, MMP2 and CEA were compared among the three groups of subjects. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic performance of miR-187, MMP2 and CEA for gallbladder cancer. Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of patients with gallbladder cancer. **Results** The levels of miR-187, MMP2 and CEA in the cancer group were significantly higher than those in the control group and benign group, and the levels of miR-187, MMP2 and CEA in the benign group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of the combined detection of miR-187, MMP2 and CEA for the diagnosis of gallbladder cancer was 0.908, and the sensitivity and specificity were 92.2% and 80.0% respectively. COX regression analysis showed that Nevin stage, TNM stage, degree of differentiation, lymph node metastasis, and miR-187, MMP2, CEA levels were independent prognostic factors in patients with gallbladder cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of miR-187, MMP2 and CEA are significantly increased in patients with gallbladder cancer, which are factors affecting the prognosis of patients, and the combined detection of the three indicators is helpful for the early diagnosis of gallbladder cancer.

Key words: gallbladder cancer; microRNA-187; matrix metalloproteinase 2; carcinoembryonic antigen

胆囊癌是起源于胆道系统的恶性肿瘤,占胆道系统肿瘤的 80%~95%,发病率位居消化道肿瘤第 6 位,其恶性程度高,预后较差,严重影响患者的健康^[1]。根治性手术是胆囊癌最有效的治疗方法,但由于胆囊癌起病初期症状不明显,大多数患者就诊时已处于晚期,只有不到 20% 的患者可进行手术切除治疗,导致胆囊癌整体预后较差^[2]。因此,寻找潜在的生物标志物对胆囊癌进行早期诊断,对改善患者预后具有重要意义。微小 RNA-187(miR-187)在许多恶性肿瘤中可异常表达,参与了肿瘤的发生、发展^[3]。基质金属蛋白酶 2(MMP2)在人体内主要由肿瘤细胞分泌,可促进血管生成及肿瘤的生长、转移^[4]。癌胚抗原(CEA)是一种可触发机体免疫应答的糖蛋白,在多种肿瘤细胞中高表达^[5]。本研究主要探讨 miR-187、MMP2、CEA 在胆囊癌中的表达水平,分析其对胆囊癌的诊断价值及对患者预后的影响,旨在为胆囊癌的早期诊断和预后评估提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性研究方法,收集 2016 年 1 月至 2018 年 6 月西安高新医院肿瘤科收治的胆囊癌患者 102 例作为癌症组,其中男 56 例,女 46 例;平均年龄(66.8±7.3)岁。纳入标准:(1)符合《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》^[6]的相关诊断标准;(2)患者为首次诊断胆囊癌,且经术后病理检查确诊;(3)患者临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并肝炎、肝硬化等肝脏疾病;(3)合并心脑血管疾病;(4)有精神疾病史。另外收集 100 例胆囊良性肿瘤患者作为良性组,其中男 55 例,女 45 例;平均年龄(66.2±7.7)岁,均经术后病理检查确诊。收集同期 100 例体检健康者作为对照组,其中男 55 例,女 45 例;平均年龄(66.5±7.2)岁。3 组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 所有入组的研究对象空腹抽取静脉血 4 mL 注入无添加剂的真空干燥管,颠倒混匀数次,静置 30 min 后以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,取上清液保存于-80℃的超低温冰箱中待测。miR-187 采用实时荧光定量 PCR 检测,仪器为 ABI 7300 实时荧光定量 PCR 仪,生物安全柜由上海力申科学仪器有限公司生产。MMP2 采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由上海巧伊生物科技有限公司提供。CEA 采用贝克曼 DXI-800 全自动免疫分析仪及其配套试剂进行检测。所有操作严格按照试剂盒说明书进行,室内、室间质控均在控。

1.3 观察指标阳性判定标准 miR-187 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量, >1 判定为阳性;MMP2 ≥ 68.0 $\mu\text{g/mL}$ 判定为阳性;CEA ≥ 35 U/mL 判定为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间

比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估诊断效能;采用 COX 回归分析模型进行影响因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 miR-187、MMP2、CEA 水平比较 癌症组 miR-187、MMP2、CEA 水平明显高于对照组及良性组,良性组 miR-187、MMP2、CEA 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组 miR-187、MMP2、CEA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-187	MMP2($\mu\text{g/mL}$)	CEA(U/mL)
癌症组	102	6.58±1.16* [#]	141.59±33.57* [#]	101.49±20.87* [#]
良性组	100	3.01±0.84	85.34±21.43	56.36±16.02
对照组	100	1.45±0.39*	23.58±6.22*	2.71±0.65*
<i>F</i>		21.311	23.304	19.682
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与良性组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 miR-187、MMP2、CEA 对胆囊癌的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,miR-187、MMP2、CEA 联合检测诊断胆囊癌的曲线下面积(AUC)为 0.908,灵敏度和特异度分别为 92.2%和 80.0%,见表 2 和图 1。

表 2 miR-187、MMP2、CEA 单独及联合检测对胆囊癌的诊断效能

指标	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i>
miR-187	0.875	0.831~0.921	85.0	86.6	<0.001
MMP2	0.800	0.775~0.884	75.6	80.5	<0.001
CEA	0.706	0.635~0.749	62.3	79.8	<0.001
3 项联合	0.908	0.886~0.970	92.2	80.0	<0.001

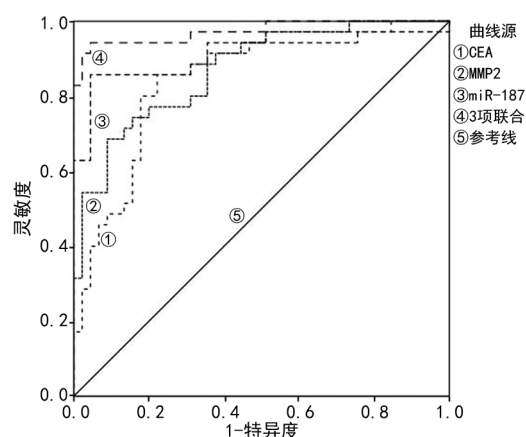


图 1 miR-187、MMP2、CEA 单独及联合检测诊断胆囊癌的 ROC 曲线

2.3 胆囊癌患者预后的影响因素分析 COX 回归分析结果显示,Nevin 分期、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移情况及 miR-187、MMP2、CEA 水平是胆囊癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 胆囊癌患者预后的影响因素分析

项目	赋值	单因素 COX 回归分析			多因素 COX 回归分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	0=<60 岁,1=≥60 岁	1.441	0.638~1.854	0.589	—	—	—
性别	0=女,1=男	1.386	0.602~1.822	0.701	—	—	—
肿瘤最大径	0=<5 cm,1=≥5 cm	1.487	1.103~2.119	0.038	1.422	0.354~2.059	0.060
Nevin 分期	0=Ⅰ~Ⅱ期,1=Ⅲ~Ⅴ期	1.611	1.114~2.506	0.003	1.303	1.102~2.042	0.003
TNM 分期	0=Ⅰ~Ⅱ期,1=Ⅲ~Ⅳ期	1.594	1.286~2.374	0.012	1.275	1.032~2.374	0.009
分化程度	0=高分化,1=低分化	1.602	1.573~3.014	0.022	1.451	1.143~2.882	0.011
淋巴结转移情况	0=无,1=有	1.701	1.237~2.655	<0.001	1.379	1.018~2.190	0.001
miR-187	0=阴性,1=阳性	1.811	1.524~3.114	<0.001	2.537	1.332~3.054	<0.001
MMP2	0=阴性,1=阳性	1.678	1.339~3.024	<0.001	2.663	1.805~4.069	<0.001
CEA	0=阴性,1=阳性	1.756	1.541~3.314	<0.001	2.282	1.641~4.785	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

胆囊癌是临床上比较少见的一种恶性肿瘤,具有生长迅速、恶性程度高、预后差等特点^[7]。由于胆道系统疾病多不具有特征性表现,故胆囊癌患者确诊时多已进展为晚期,常常出现周围组织侵犯或全身性转移,导致患者预后较差。胆囊癌主要采用根治性手术进行治疗,但术后放化疗效果往往不理想,患者平均生存时间仅有 5~24 个月^[8]。因此,早发现、早诊断是提高患者治疗效果、改善预后的重要手段。

miRNA 是一种存在于动植物体内的非编码单链小分子 RNA,具有调控组织细胞生长、分化、凋亡的作用,可通过不同机制调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移^[9]。成亚飞等^[10]研究发现,miR-187 在胆囊癌患者中异常表达,且与患者临床病理特征有关。MMP2 是基质蛋白酶家族的重要成员,在加速新生血管形成、促进肿瘤生长及远处转移等方面具有重要作用^[11]。田德福等^[12]研究显示,血清 MMP2 水平在胆囊癌患者中较高,其表达情况在患者预后评估中有一定价值。CEA 是一种酸性糖蛋白,在健康者体内水平较低,在胃肠道肿瘤、胆管癌、胰腺癌患者中水平均可升高,但其诊断灵敏度和特异度不高^[13]。本研究结果显示,miR-187、MMP2、CEA 水平在胆囊癌患者中明显升高,高于体检健康者和胆囊良性肿瘤患者,说明上述指标水平与胆囊癌的发生、发展密切相关。ROC 曲线分析结果表明,miR-187 对胆囊癌的诊断效能优于 MMP2、CEA,将 3 项指标联合检测可进一步提高诊断效能,灵敏度和特异度分别可达 92.2%、80.0%,具有较高的诊断价值,可用于辅助临床诊断。

Nevin 分期是临床上常用的胆囊癌分期标准,分期越高,胆囊癌的恶性程度越高,发生转移的风险就越大,如发生广泛性转移则根治性手术意义不大^[14]。胆囊癌的手术治疗方式还应结合胆囊癌 TNM 分期而定,分期越高,肿瘤进展越迅速,发生转移的风险越

大,预后越差^[15]。分化程度可用于评估肿瘤细胞与正常细胞的相似度,衡量肿瘤的恶性倾向,分化程度低是预后不良的危险因素^[16]。淋巴结转移是导致胆囊癌患者预后不良的危险因素,充分评估淋巴结转移情况对高危患者接受辅助抗癌治疗具有重要意义^[17]。本研究采用 COX 回归分析胆囊癌患者预后的影响因素,结果显示,Nevin 分期、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移情况及 miR-187、MMP2、CEA 水平是胆囊癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$),临床可根据上述指标对患者的预后情况进行初步评估。

综上所述,miR-187、MMP2、CEA 水平在胆囊癌患者中明显升高,是影响患者预后的因素,且 3 项指标联合检测有助于胆囊癌的早期诊断。

参考文献

[1] 李茂岚,刘颖斌.胆囊癌诊治进展[J].肝胆外科杂志,2019,27(5):326-328.

[2] 徐顺林,格桑志玛,土登·降拥尼玛,等.胆囊癌患者血清 miRNA-187 和 miRNA-143 表达及与临床病理特征和预后的关系[J].解放军医药杂志,2021,33(5):43-47.

[3] 陈益鸣,汪运节,赵登秋,等.血清微 RNA-187 和微 RNA-143 在胆囊癌诊断中的价值[J].中华肝胆外科杂志,2020,26(2):128-133.

[4] 买赛虎,徐建庆,张站产.基质金属蛋白酶-2、CD34 标记微血管密度在胆囊癌组织中的表达及临床意义[J].陕西医学杂志,2021,50(5):622-625.

[5] 廖玮浩,张雷,杜建飞,等.肿瘤 4 项联合 NLR、CEA 在结肠癌中的诊断价值及与临床分期的相关性[J].检验医学与临床,2021,18(2):165-171.

[6] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会.胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)[J].中华外科杂志,2020,58(4):243-251.

[7] 于虹娥,姜国香,鲍振华,等.吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗胆囊癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2020,32(10):693-696.

(下转第 2245 页)

脂代谢紊乱,二者的异常改变会影响冠状动脉病变程度。本研究的局限性在于尚未分析肠道屏障功能、脂代谢与冠心病患者预后的关系,在接下来的研究中将进行相关探讨。

参考文献

- [1] 王建南,何青. 冠心病领域诊疗进展[J]. 中国心血管杂志,2019,24(4):301-303.
- [2] ZHAO M, VAARTJES I, GRAHAM I, et al. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions[J]. Heart, 2017, 103(20):1587-1594.
- [3] 雷泓,宋云林. 肠屏障功能障碍发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2021,27(14):2715-2720.
- [4] 王原飞,李亚雄,张雅永,等. 肠道菌群与心脏疾病相关性的研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2018,39(11):131-134.
- [5] 王静巧,王双双,王建安,等. 血管生成素样蛋白 3 与脂质代谢及动脉粥样硬化的关系[J]. 中国细胞生物学学报,2019,41(5):985-991.
- [6] ZHOU H M, ZHANG S Z, SUN X T, et al. Lipid management for coronary heart disease patients: an appraisal of updated international guidelines applying Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II-clinical practice guideline appraisal for lipid management in coronary heart disease[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(8):3534-3546.
- [7] 夏铭蔚,邵正斌,梁国庆,等. 冠心病患者血小板参数、血清 IL-6 与冠脉病变程度的关系分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(1):63-66.
- [8] POTHINENI N, SWATHI S, KEVIN K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease[J]. Eur Heart J, 2017, 38(43):3195-3201.
- [9] 徐玲,尹婷婷. 冠心病冠状动脉粥样硬化发生的危险因素多因素 Logistic 分析[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(6):626-629.
- [10] 王安璐,徐浩,陈可冀. 从肠道菌群及其代谢物探讨冠心病瘀毒理论[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(4):490-492.
- [11] 冷雪,吴瑶,王莹,等. 动脉粥样硬化小鼠肝脏脂质代谢相关的 PPAR- γ /LXR- α /ABCG1 通路及炎症因子的变化和化痰祛瘀方在其中的作用[J]. 中国病理生理杂志,2020,36(4):637-643.
- [12] 郭明秋,殷晓捷,刁殿琰,等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(2):149-155.
- [13] 张玮,褚永果,李伟,等. 肠型脂肪酸结合蛋白和 D-乳酸在危重症肠黏膜屏障功能的临床研究[J]. 临床急诊杂志,2018,19(1):6-12.
- [14] 厉双安,赵金伟,吴杰,等. 血浆 I-FABP、DAO 检测及其对 AMVT 患者肠黏膜缺血坏死的预警价值[J]. 中国实验诊断学,2017,21(10):1781-1782.
- [15] 章渭方. 心功能不全时胃肠道功能的保护及并发症的处理[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(1):12-15.
- [16] 张金晶,黄迪,孙培媛,等. 肠道菌群与冠心病发病相关机制及治疗[J]. 生命的化学,2020,40(11):29-35.
- [17] 赵文艳,陈曦. 肠道菌群对动脉粥样硬化性心血管疾病影响的研究进展[J]. 中国全科医学,2019,22(27):3292-3297.
- [18] 王亚平,彭春艳,朱名安. 冠心病合并代谢综合征患者固醇调节元件结合蛋白表达水平与脂代谢指标相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2020,49(4):419-423.
- [19] 郑淑芬,吴圆圆,钟诗龙. 基于肠道菌群参与的冠心病色氨酸代谢通路研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(20):188-192.
- [20] 张艳达,贺治青,黄帅波,等. 肠道菌群失调与动脉粥样硬化相关心血管疾病[J]. 国际心血管病杂志,2017,44(1):10-13.

(收稿日期:2021-12-10 修回日期:2022-03-14)

(上接第 2241 页)

- [8] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-e567.
- [9] 陈勃勃,李建厂. 微小 RNA-187 调控肿瘤细胞的分子机制[J]. 国际医药卫生导报,2019,25(22):3810-3812.
- [10] 成亚飞,王斌,王世明. microRNA 在胆囊癌中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(8):1900-1904.
- [11] SHANTHA K, HIROMICHI M, SAJITH A H, et al. Plasma MMP-2 and MMP-7 levels are elevated first month after surgery and may promote growth of residual metastases[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(8):879-892.
- [12] 田德福,吴宏,杨洲明. 基质金属蛋白酶 2、血管内皮生长因子在胆囊癌中的表达及与患者预后的关系[J]. 癌症进展,2021,19(10):1043-1046.
- [13] 魏志力,张毅. 术前血清 CA19-9 和 CEA 联合升高与胆囊癌术后生存期的相关性研究[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(2):151-154.
- [14] 朱茂群,顾元龙,张硕,等. 意外胆囊癌的诊治及术后生存影响因素分析[J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2021,10(2):165-169.
- [15] 王泽宇,黑振宇,耿亚军,等. 基于 TNM 分期的胆囊癌手术治疗[J]. 中国实用外科杂志,2021,41(2):236-238.
- [16] GIGANTI F, TANG L, BABA H. Gastric cancer and imaging biomarkers: part 1, a critical review of DW-MRI and CE-MDCT findings[J]. Eur Radiol, 2019, 29(4):1743-1753.
- [17] 陈潇远,毛凉,杨翼飞,等. 5 种淋巴结转移分期标准预测肝门部胆管癌预后的应用价值[J]. 中华消化外科杂志,2021,20(1):110-117.

(收稿日期:2021-11-16 修回日期:2022-03-08)