

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.009

miR-181a-5p 和 miR-451a 在胃癌诊断和预后评估中的临床价值

吕一峰,高文玉,李志红[△]

上海健康医学院附属周浦医院普外科,上海 201318

摘要:**目的** 探讨 miR-181a-5p 和 miR-451a 在胃癌诊断和预后评估的临床价值。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在该院就诊的胃癌患者血清标本 117 例为胃癌组,选择同期在该院行胃镜检查诊断为息肉的患者血清标本 75 例和健康体检者血清标本 45 例分别设为胃息肉组和健康对照组。比较各组研究对象血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平,观察胃癌患者血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平与临床病理因素和随访 2 年胃癌患者预后的关系,以及其在诊断胃癌和预测胃癌患者 2 年内死亡的效能。**结果** 胃癌组术前血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于胃息肉组和健康对照组($P<0.01$),而胃息肉组 miR-181a-5p 表达水平明显高于健康对照组($P<0.01$),胃癌术后血清 miR-181a-5p 表达水平较术前明显降低($P<0.01$);胃癌组术前血清 miR-451a 表达水平明显低于胃息肉组和健康对照组($P<0.01$),而胃息肉组的血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于健康对照组($P<0.01$),胃癌组术后血清 miR-451a 表达水平较术前明显升高($P<0.01$)。血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 联合检测诊断胃癌的灵敏度为 77.8%,特异度为 97.3%,曲线下面积均明显高于 miR-181a-5p 和 miR-451a 单项检测($P<0.01$),而 miR-181a-5p 与 miR-451a 的曲线下面积差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和浸润深度的胃癌患者中差异有统计学意义($P<0.001$)。死亡组患者血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于存活组($P<0.01$),而血清 miR-451a 表达水平明显低于存活组($P<0.01$)。血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 联合检测在预测胃癌患者 2 年内死亡的灵敏度为 100.0%,特异度 78.6%,曲线下面积明显高于 miR-181a-5p 和 miR-451a 单项检测($P<0.05$),而 miR-181a-5p 与 miR-451a 的曲线下面积差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 联合检测血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 在胃癌诊断中具有重要临床价值,其表达水平与患者的预后具有重要关系,在预测 2 年内死亡具有较高的效能。

关键词:miR-181a-5p; miR-451a; 胃癌; 诊断; 预后

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1059-06

Clinical value of miR-181a-5p and miR-451a in diagnosis and prognosis evaluation of gastric cancer

LYU Yifeng,GAO Wenyu,LI Zhihong[△]

Department of General Surgery,Affiliated Zhoupu Hospital,Shanghai Health Medical College,Shanghai 201318,China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum miR-181a-5p and miR-451a expression in the diagnosis and prognosis evaluation in gastric cancer. **Methods** A total of 117 serum samples in the patients with gastric cancer treated in this hospital from January 2014 to December 2016 were served as the gastric group; contemporaneous 75 serum samples from the patients with gastric polyp diagnosed by gastroscopy and 45 serum samples from the persons undergoing physical examination were served as the gastric polyp group and healthy control group respectively. The expression levels of serum miR-181a-5p and miR-451a were compared among the groups. The relation between serum miR-181a-5p and miR-451a expression levels with clinicopathological factors and the prognosis of the patients with gastric cancer after 2 years follow up was observed, and their efficiency in diagnosing gastric cancer and predicting death within 2 years in the patients with gastric cancer was also observed. **Results** The serum miR-181a-5p level before surgery in gastric cancer group was significantly higher than that in the gastric polyp group and healthy control group ($P<0.01$), and the serum miR-181a-5p level in the gastric polyp group was significantly higher than that in healthy control group ($P<0.01$), and the serum miR-181a-5p level after surgery was significantly decreased compared with that before surgery ($P<0.01$). The level of serum miR-451a before surgery in the gastric cancer group was signifi-

作者简介:吕一峰,男,主治医师,从事胃肠肿瘤的诊断和治疗方面的研究。 [△] **通信作者,**E-mail:lance007@126.com。

本文引用格式:吕一峰,高文玉,李志红. miR-181a-5p 和 miR-451a 在胃癌诊断和预后评估中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(8): 1059-1063.

cantly lower than that in the gastric polyp group and healthy control group ($P < 0.01$), the serum miR-181a-5p level in the gastric polyp group was significantly higher than that in the healthy control group ($P < 0.01$), the serum miR-451a level after operation in the gastric cancer group was significantly increased compared with that before treatment ($P < 0.01$). The sensitivity of the serum miR-181a-5p and miR-451a combined detection for diagnosing gastric cancer was 77.8%, the specificity was 97.3%, and the area under the curve (AUC) was significantly higher than that of the single detection of miR-181a-5p and miR-451a, but the difference of AUC between miR-181a-5p and miR-451a was not statistical significant ($P > 0.05$). The serum miR-181a-5p and miR-451a expression levels in gastric cancer had statistically significantly differences among the patients with different degrees of differentiation, TNM stages, lymph node metastasis and infiltration depth ($P < 0.001$). The serum miR-181a-5p expression level in the death group was significantly higher than that in the survival group ($P < 0.01$), while the serum miR-451a expression level was significantly lower than that in the survival group ($P < 0.01$). The sensitivity and specificity of the serum miR-181a-5p and miR-451a combined detection for predicting death within 2 years was 100.0%, the specificity was 78.6%, and the AUC was significantly higher than that of miR-181a-5p and miR-451a single detection ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in AUC between miR-181a-5p and miR-451a ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination detection of serum miR-181a-5p and miR-451a expression has an important clinical value in the diagnosis of gastric cancer, their expression levels have an important relationship with the prognosis and outcome of the patients and have high efficiency in predicting death within 2 years.

Key words: miR-181a-5p; miR-451a; gastric cancer; diagnosis; prognosis

晚期胃癌患者预后较差,因此,早诊断、早治疗是改善患者疗效和预后的最重要的方法^[1-2]。胃癌早期缺乏典型的临床表现,胃镜虽然确诊率较高,但需要临床医生掌握其操作技巧和观察方法。活检虽然是有有效的确诊方法,但由于其具有创伤性和取样误差,对疾病的诊断具有一定的影响。微小 RNA(miRNA)是一种新型肿瘤标志物,为胃癌诊断带来希望,尽管检测组织标本中 miRNA 表达水平能够为诊断肿瘤提供精确依据,但获取标本是一种侵入性行为,在一定程度上限制了其临床运用^[3]。而血清标本的获取相对较为简单,miRNA 也较为稳定,在极酸、极碱或者煮沸的条件下,均表现较为稳定,不能被降解^[4]。本研究探讨检测血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在胃癌诊断和预测预后方面的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 12 月在本院就诊的胃癌患者血清标本 117 例为胃癌组,其中男 56 例,女 61 例;年龄 45~79 岁,平均(61.25±8.46)岁;肿瘤部位:贲门、胃底 36 例,胃体 39 例,胃角 10 例和胃窦幽门 32 例;病理类型:腺癌 68 例,印戒细胞癌 32 例和其他类型 17 例;肿瘤 TNM 分期:I 期 23 例,II 期 34 例,III 期 32 例和 IV 期 28 例。选择同期在本院行胃镜检查诊断为息肉的患者血清标本 75 例和健康体检者血清标本 45 例,分别为胃息肉组和健康对照组。胃息肉组男 37 例、女 38 例,年龄 45~79 岁、平均(60.95±9.56)岁;健康对照组男 21 例、女 24 例,年龄 45~79 岁、平均(61.86±8.73)岁。纳入标准:胃癌患者均行手术治疗。排除标准:合并其他恶性肿瘤;合并免疫性和血液性疾病;合并病毒性和

感染性疾病。3 组研究对象年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究均知情同意,签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血清标本 收集胃癌患者术前和术后 1 周,以及胃息肉组和健康对照组研究对象空腹静脉血约 5 mL,在室温下静置 30 min,取其上清液在常温下以 820 r/min 离心 10 min,再取其上层血清放置在新的离心管中,在常温下,以 16 000 r/min 离心 10 min,取其上清液放置在新的离心管中,置-80℃的冰箱中备用。

1.2.2 实时反转录 PCR 根据 miRNeasy 提取试剂盒的说明书提取 miRNA,并通过紫外分光光度将吸光度的比值在 1.8~2.0 的标本保存用于后续检测,保存在-70℃的冰箱中。按照 miRNA 反转录试剂盒的使用说明书将 miRNA 反转录为 cDNA,标本保存在-70℃的冰箱中。

根据 GenBank 中的 miR-181a-5p、miR-451a 和 U6 的序列号,并用 Primer Premier 5.0 软件进行引物设计,并由苏州金唯智生物科技有限公司合成引物。miR-181a-5p 引物序列上游:5'-CAAATTATTGTGGGTGTC-3',下游:5'-TTATGGGTAGATGGGTG-3';miR-451a 的引物序列上游:5'-TCCGATTGAGTCATTACAT-3',下游:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6 引物序列上游:5'-TCCGATCGTGAAGCGTTC-3',下游:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。实时反转录 PCR 的总反应体系为 25.0 μL,包括上下游引物各 1.0 μL

(其浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$), cDNA 为 0.8 μL , RNaseH₂O 为 12.2 μL 和 SYBRPPrimix Ex Taq™ 10.0 mL; 反应条件: 预变性温度 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 和 60 $^{\circ}\text{C}$ 分为 5 s 和 60 s, 总共进行 40 个循环。在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下用 ABI7700 软件收集荧光信号进行溶解曲线分析, 每个样品进行 3 个平行复孔, 相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示, 公式表达为 $\Delta\Delta\text{Ct} = \text{待测标本}(\text{Ct}_{\text{目标基因}} - \text{Ct}_{\text{U6}}) - \text{对照样品}(\text{Ct}_{\text{目标基因}} - \text{Ct}_{\text{U6}})$ 。

1.3 观察指标 比较各组血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平, 观察胃癌患者血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平与临床病理因素和随访 2 年患者预后的关系, 以及其在诊断胃癌和预测胃癌患者 2 年内死亡的效能。

1.4 统计学处理 采用统计分析软件 SPSS17.0 进行分析, 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 SNK- q 检验, 两组比较采用 t 检验。计数资料采用例数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 二元回归分析血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 与临床指标的关系, 绘制出受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 miR-181a-5p 和 miR-451a 诊断的灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 miR-181a-5p 和 miR-451a 水平比较 胃癌组术前血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于胃息肉组和健康对照组 ($P < 0.01$), 而胃息肉组 miR-181a-5p 表达水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$), 胃癌术后血清 miR-181a-5p 表达水平较术前明显降低 ($P < 0.01$)。胃癌组术前血清 miR-451a 表达水平明显低于胃息肉组和健康对照组 ($P < 0.01$), 而胃息肉组的血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$), 胃癌组术后血清 miR-451a 表达水平较术前明显升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 水平在诊断胃癌的效能 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 联合检测诊断胃癌的灵敏度为 77.8%, 特异度为 97.3%, 曲线下面积明显高于 miR-181a-5p 和 miR-451a 单项检测的曲线下面积 ($P < 0.01$), 而 miR-181a-5p 与 miR-451a 的曲线下面积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平对临床病理因素的影响 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在不同性别、年龄、肿瘤部位、病理类型和肿瘤最大径的胃癌患者之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和浸润深度的胃癌患者之间差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 3。

表 1 各组血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-181a-5p	miR-451a
健康对照组	45	1.20 $\pm$ 0.24	2.85 $\pm$ 0.79
胃息肉组	75	1.49 $\pm$ 0.51 ^a	2.10 $\pm$ 0.55 ^a
胃癌组			
术前	117	2.57 $\pm$ 0.97 ^{ab}	1.27 $\pm$ 0.47 ^{ab}
术后	117	1.38 $\pm$ 0.76 ^c	2.26 $\pm$ 0.63 ^c

注: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与胃息肉组比较, ^b $P < 0.01$; 与组内术前比较, ^c $P < 0.01$ 。

表 2 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 水平在诊断胃癌的效能

指标	最佳 截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	曲线下 面积	95%CI
miR-181a-5p	>1.81	81.2	76.0	0.837	0.778~0.887
miR-451a	$\leq$ 1.66	77.8	78.7	0.867	0.811~0.912
联合检测		77.8	97.3	0.934	0.890~0.965

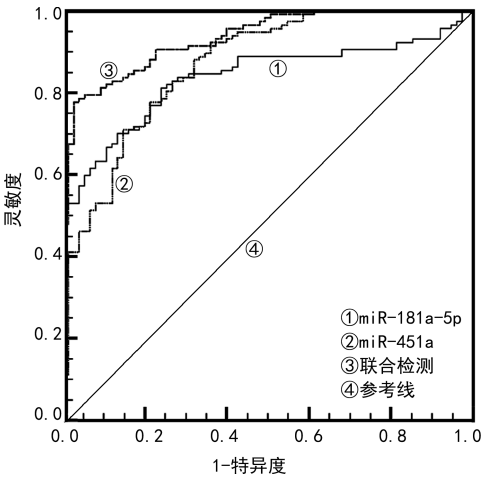


图 1 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 诊断胃癌的 ROC 曲线分析

表 3 胃癌患者血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 与临床指标的关系

临床病理参数	<i>n</i>	miR-181a-5p			miR-451a		
		$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.155	0.877		0.273	0.785
男	56	2.56 $\pm$ 0.98			1.26 $\pm$ 0.49		
女	61	2.59 $\pm$ 0.96			1.29 $\pm$ 0.46		

续表 3 胃癌患者血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 与临床指标的关系

临床病理参数	<i>n</i>	miR-181a-5p			miR-451a		
		$\overline{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\overline{x}\pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			0.138	0.890		0.041	0.967
<60 岁	63	2.58±1.00			1.27±0.51		
≥60 岁	54	2.56±0.94			1.28±0.45		
肿瘤部位			0.753	0.523		1.511	0.215
贲门胃底	36	2.68±0.98			1.19±0.48		
胃体	39	2.40±0.91			1.34±0.40		
胃角	10	2.44±0.84			1.49±0.51		
胃窦幽门	32	2.69±1.05			1.22±0.53		
病理类型			0.707	0.495		0.747	0.476
腺癌	68	2.52±0.95			1.28±0.44		
印戒细胞癌	32	2.73±1.03			1.30±0.53		
其他	17	2.37±0.86			1.07±0.57		
分化程度			119.359	<0.001		179.004	<0.001
低分化	62	3.28±0.64			0.90±0.26		
中分化	50	1.88±0.45			1.63±0.20		
高分化	5	0.69±0.10			2.26±0.06		
肿瘤最大径(cm)			0.770	0.443		1.094	0.276
<5	39	2.67±0.95			1.21±0.47		
≥5	78	2.52±0.97			1.31±0.48		
TNM 分期			13.643	<0.001		16.011	<0.001
Ⅰ~Ⅱ	57	1.79±0.56			1.67±0.27		
Ⅲ~Ⅳ	60	3.31±0.64			0.89±0.26		
淋巴结转移			10.831	<0.001		11.928	<0.001
有	89	2.95±0.74			1.08±0.34		
无	28	1.35±0.45			1.90±0.20		
浸润深度			12.548	<0.001		13.078	<0.001
T1+T2	81	2.08±0.65			1.52±0.34		
T3+T4	36	3.67±0.58			0.73±0.19		

2.4 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平对胃癌患者 2 年随访结局的影响 术后随访 2 年,胃癌组患者死亡 19 例(死亡组),存活 98 例(存活组)。死亡组患者血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于存活组($P<0.01$),而血清 miR-451a 表达水平明显低于存活组($P<0.01$)。见表 4。

表 4 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平对胃癌患者 2 年随访结局的影响($\overline{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-181a-5p	miR-451a
存活组	98	2.37±0.84	1.35±0.46
死亡组	19	3.60±0.94	0.82±0.21
<i>t</i>		5.715	4.968
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在预测胃癌患者 2 年内死亡的效能 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 联合检测预测胃癌患者 2 年内死亡的灵敏度为 100.0%,特异度为 78.6%,曲线下面积明显高于 miR-181a-5p、miR-451a 单项检测($P<0.05$),而 miR-181a-5p 与 miR-451a 之间的曲线下面积差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5、图 2。

表 5 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在预测胃癌患者 2 年内死亡的效能

指标	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	曲线下面积	95%CI
miR-181a-5p	>2.58	89.5	59.2	0.824	0.743~0.889
miR-451a	≤1.13	100.0	70.4	0.844	0.766~0.905
联合检测		100.0	78.6	0.937	0.876~0.973

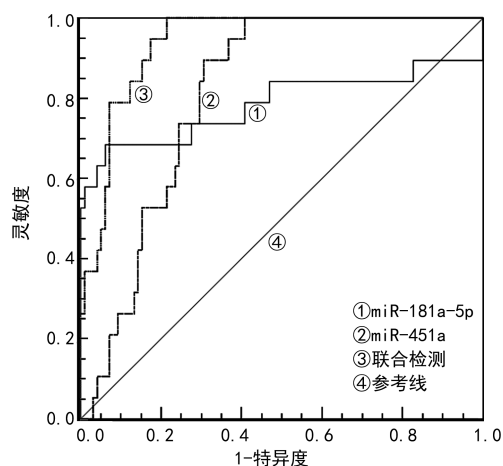


图2 血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 表达水平在预测胃癌患者 2 年内死亡的 ROC 曲线分析

3 讨论

本研究表明胃癌患者血清 miR-181a-5p 表达水平明显高于胃息肉组和健康对照组,并且发现胃癌患者手术后血清 miR-181a-5p 表达水平较手术前明显降低,说明 miR-181a-5p 参与胃癌的发生、发展。现有的研究证实 miR-181a-5p 参与了多种肿瘤的发生、发展,在肝癌的研究中发现 miR-181a-5p 具有类似抑癌基因的作用,在肝癌组织表达降低甚至缺失,抑制酪氨酸蛋白激酶受体的作用,从而抑制肿瘤的生长^[5]。miR-181a-5p 在乳腺癌中同样呈现为抑癌基因,转染 miR-181a-5p 后,对乳腺癌细胞增殖具有明显的抑制作用,并且促进乳腺癌细胞的凋亡^[6]。本研究发现血清 miR-181a-5p 表达水平在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和浸润深度的胃癌患者之间差异均有统计学意义($P < 0.001$),说明血清 miR-181a-5p 表达水平与肿瘤的恶性程度有关。CHEN 等^[7]发现胃癌组织呈 miR-181a-5p 高表达,与胃癌的浸润和转移呈正相关,在体外 miR-181a-5p 上调表达,能够促进细胞增殖和转移,具有类似促癌基因的作用。在胃癌的诊断方面,当血清 miR-181a-5p 表达水平 > 1.81 时,其灵敏度为 81.2%,特异度为 76.0%,曲线下面积 0.837,说明血清 miR-181a-5p 表达水平可以作为诊断胃癌的生物标志物。血清 miR-181a-5p 表达水平在诊断肿瘤方面也有零星报道,在一项结肠癌的研究中发现呈高表达,并且发现在诊断结肠癌方面其曲线下面积为 0.762,具有一定的临床价值^[8];而在另一项研究发现血清 miR-181a-5p 表达水平在鳞状细胞肺癌的诊断中具有一定的诊断价值^[9]。本研究还发现随访 2 年死亡组的 miR-181a-5p 表达水平明显高于存活组,并且发现其在预测 2 年内死亡具有较高的效能,当患者术前血清 miR-181a-5p 表达水平 > 2.58 时,2 年内出现死亡的可能性较大,对这部分患者提前增加额外干预,也许会改善患者预后。

本研究结果显示,胃癌患者血清 miR-451a 表达

水平明显低于胃息肉组,并且术后血清 miR-451a 表达水平较术前明显升高,说明 miR-451a 类似抑制基因的作用,参与了胃癌的发生、发展。本研究血清 miR-451a 表达水平在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和浸润深度的胃癌患者之间差异均有统计学意义($P < 0.001$),说明 miR-451a 表达与肿瘤分期有关。miR-451a 在多种肿瘤细胞中呈低表达,与多种肿瘤生物学相关,在非小细胞肺癌的研究中发现其通过靶向作用于激活转录因子 2,从而达到抑制肿瘤细胞的增殖^[10];miR-451a 通过靶向性影响巨噬细胞移动抑制因子^[11],加速乳腺癌细胞的凋亡,改善对化疗药物的耐药性。在胃癌细胞的研究中发现,miR-451a 通过 PI3K/AKT/mTOR 路径抑制胃癌细胞的增殖、迁移和凋亡^[12]。本研究还发现血清 miR-451a 表达水平在诊断胃癌方面具有较高的特异度和灵敏度,联合 miR-181a-5p 和 miR-451a 检测的灵敏度为 77.8%,特异度为 97.3%,曲线下面积明显高于 miR-181a-5p 和 miR-451a 单项检测。本研究还发现胃癌患者死亡组的血清 miR-451a 表达水平明显低于存活组,说明 miR-451a 表达水平与预后具有重要联系。进一步研究发现 miR-451a 在预测胃癌患者 2 年内死亡方面具有较高的效能,且 miR-181a-5p 和 miR-451a 联合检测的灵敏度为 100.0%,特异度为 78.6%,曲线下面积为 0.937,明显高于单项检测。对 miR-181a-5p > 2.58 、miR-451a ≤ 1.13 的患者,是否需要进一步采取干预措施,需要进一步研究。

总之,联合检测血清 miR-181a-5p 和 miR-451a 在胃癌诊断中具有重要的临床价值,其表达水平与患者的预后和结局具有重要关系,在预测胃癌患者 2 年内预后具有较高的效能。

参考文献

- [1] NAKASHIMA H, YOSHIDA R, HIROSUE A, et al. Circulating miRNA-1290 as a potential biomarker for response to chemoradiotherapy and prognosis of patients with advanced oral squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study[J]. Tumor Biol, 2019, 41(3): 1010428319826853.
- [2] SABARIMURUGAN S, KUMARASAMY C, MADU RAN-TAKAM ROYAM M, et al. Validation of miRNA prognostic significance in stage II colorectal cancer: A protocol for systematic review and meta-analysis of observational clinical studies[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(12): e14570.
- [3] ZOU X, WEI J, HUANG Z, et al. Identification of a six-miRNA panel in serum benefiting pancreatic cancer diagnosis[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 2810-2822.
- [4] VENKATESHA S H, DUDICS S, SONG Y, et al. The miRNA expression profile of experimental autoimmune encephalomyelitis reveals novel potential disease biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3990-3992.

(下转第 1067 页)

相关性腹膜炎透出液涂片革兰染色阳性率的数据。国外研究显示,腹透相关性腹膜炎透出液涂片革兰染色的敏感性为细菌培养的 10%~50%^[8]。涂片革兰染色操作简单,能比培养提前 1~4 d 发出报告。部分患者送检前使用抗菌药物或培养条件不佳,会得到阴性培养结果,但细菌涂片可能检出细菌。涂片阳性结果可帮助临床早期初步判断病原菌种类,临床及时选用相应抗菌药物进行治疗,再根据后续培养和药敏结果调整,从而优化治疗,减少广谱抗菌药物滥用导致的细菌耐药。临床应重视透出液涂片革兰染色的送检,微生物实验室应改进涂片镜检方法(离心浓缩、加强人员培训等),提高涂片阳性率。

《腹透相关感染防治指南》推荐第 1 代头孢菌素联合第 3 代头孢菌素作为腹膜炎的初始治疗方案^[1]。本研究显示,革兰阳性菌中,24 株葡萄球菌耐苯唑西林,比例为 48.0%。耐苯唑西林葡萄球菌对头孢菌素类耐药,而肠球菌属对头孢菌素天然耐药(9/9),故本研究检出的革兰阳性球菌,至少有 39.8%(33/83)对头孢菌素耐药。因此,不建议选择头孢菌素作为革兰阳性球菌的初始用药,可选择较敏感的抗菌药物如喹诺酮类、万古霉素、利奈唑胺、替加环素等。利福平、庆大霉素虽对葡萄球菌属具有较高的敏感性,但不建议单独使用,可以与敏感抗菌药物联合治疗^[9]。本研究革兰阴性杆菌以肠杆菌目细菌为主,对第 3 代头孢菌素中的头孢曲松耐药率高达 54.5%,但对头孢他啶的耐药率仅为 18.2%。因此可选择头孢他啶作为革兰阴性杆菌的经验治疗药物,再根据培养及药敏试验结果调整抗菌药物治疗。

参考文献

[1] 中国腹膜透析相关感染防治专家组. 腹膜透析相关感染

(上接第 1063 页)

- [5] KORHAN P, ERDAL E, ATABEY N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(4): 1304-1312.
- [6] LIU K, XIE F, GAO A D, et al. SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis [J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 62-64.
- [7] CHEN G, SHEN Z L, WANG L, et al. Hsa-miR-181a-5p expression and effects on cell proliferation in gastric cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3871-3875.
- [8] ZHANG H, ZHU M X, SHAN X, et al. A panel of seven-miRNA signature in plasma as potential biomarker for colorectal cancer diagnosis[J]. Gene, 2019, 687: 246-254.
- [9] SHAN X, ZHANG H, ZHANG L, et al. Identification of four plasma microRNAs as potential biomarkers in the

- 的防治指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(2): 139-148.
- [2] 田园, 陈文, 李军, 等. 腹膜透析相关感染性腹膜炎病原菌分布监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(15): 2295-2297.
- [3] LI P K, SZETO C C, PIRAINO B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment[J]. Perit Dial Int, 2018, 38(4): 313-318.
- [4] 佟怡婧, 严豪, 李振元, 等. 711 例次腹膜透析相关性腹膜炎的致病菌谱变化及药物敏感分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(8): 601-608.
- [5] SZETO C C, KWAN B C, CHOW K M, et al. Coagulase negative staphylococcal peritonitis in peritoneal dialysis patients: review of 232 consecutive cases [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 91-97.
- [6] YODOSHI T, MATSUSHIMA M, TANIGUCHI T, et al. Utility of point-of-care Gram stain by physicians for urinary tract infection in children ≤ 36 months [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(14): e15101.
- [7] TANIGUCHI T, TSUHA S, SHIIKI S, et al. Gram-stain-based antimicrobial selection reduces cost and overuse compared with Japanese guidelines [J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 458-461.
- [8] VON GRAEVENITZ A, AMSTERDAM D. Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. Clin Microbiol Rev, 1992, 5(1): 36-48.
- [9] 王辉, 马筱玲, 钱渊, 等. 临床微生物学手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017: 1519-1536.

(收稿日期: 2020-07-28 修回日期: 2021-01-29)

- diagnosis of male lung squamous cell carcinoma patients in China [J]. Cancer Med, 2018, 7(6): 2370-2381.
- [10] SHEN Y Y, JY C, YUAN J, et al. MiR-451a suppressed cell migration and invasion in non-small cell lung cancer through targeting ATF2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17): 5554-5561.
- [11] LIU Z, MIAO T, FENG T, et al. MiR-451a inhibited cell proliferation and enhanced tamoxifen sensitive in breast cancer via macrophage migration inhibitory factor [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 207684.
- [12] RIQUELME I, TAPIA O, LEAL P, et al. MiR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. Cell Oncol, 2016, 39(1): 23-33.

(收稿日期: 2020-07-27 修回日期: 2021-01-14)