

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.022

miRNA-1290 在胃癌患者血清中的相对表达水平及临床意义

刘 倩,段 莎[△]

陕西省人民医院消化二科,陕西西安 710068

摘 要:目的 探究微小 RNA-1290(miRNA-1290)在胃癌患者血清中的相对表达水平及临床意义。方法 选取 2018 年 3 月至 2020 年 9 月该院消化内科收治的 64 例胃癌患者为胃癌组,另选取同时间段在该院进行体检的 64 例健康者作为对照组,采集所有入组人员血液标本,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miRNA-1290 相对表达水平,分析血清 miRNA-1290 相对表达水平与患者临床特征的关系,绘制受试者工作特征曲线评估血清 miRNA-129 对胃癌的诊断价值。**结果** 胃癌组血清 miRNA-1290 相对表达水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=42.393, P<0.001$);不同肿瘤分期(TNM 分期)、淋巴结转移情况、分化程度、肿瘤直径胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平差异有统计学意义($P<0.05$),不同性别、年龄、病理类型胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平差异无统计学意义($P>0.05$);miRNA-1290 诊断胃癌的灵敏度为 91.4%,特异度为 87.3%,曲线下面积为 0.816(95%CI:0.691~0.942, $P<0.05$),最佳截断值为 4.92。**结论** miRNA-1290 在胃癌患者血清中相对表达水平升高,对胃癌具有一定的诊断价值,可作为胃癌早期诊断的一项重要重要分子标志。

关键词:微小 RNA-1290; 胃癌; 诊断

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1911-04

The relative level and clinical significance of miRNA-1290 in the serum of patients with gastric cancer

LIU Qian, DUAN Sha[△]

No. 2 Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shanxi 710068, China

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of miRNA-1290 in the serum of patients with gastric cancer. **Methods** A total of 64 patients with gastric cancer admitted to the Department of Gastroenterology of the hospital from March 2018 to September 2020 were selected as the gastric cancer group, and 64 healthy patients who underwent physical examinations in the hospital during the same time period were selected as the control group. Blood samples of all participants were collected, and real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect serum miRNA-1290 levels. The relationship between serum miRNA-1290 expression and the patient's clinical characteristics was analyzed, and the receiver operating characteristic curve was drawn to evaluate the diagnostic value of serum miRNA-129 for gastric cancer. **Results** The expression level of serum miRNA-1290 in the gastric cancer group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($t=42.393, P<0.001$). There were significant differences in serum miRNA-1290 expression levels in patients with gastric cancer with different TNM stages, lymph node metastasis, degree of differentiation, and tumor diameter ($P<0.05$). There were no significant differences in serum miRNA-1290 expression levels in patients with gastric cancer of different genders, ages, and pathological types ($P>0.05$). The sensitivity of miRNA-1290 in diagnosing gastric cancer was 91.4%, specificity was 87.3%, area under curve was 0.816 (95%CI:0.691—0.942, $P<0.05$) and the cutoff value was 4.92. **Conclusion** The expression level of miRNA-1290 in the serum of gastric cancer patients is elevated, which has certain diagnostic value for gastric cancer and can be used as an important marker molecule for early diagnosis of gastric cancer.

作者简介:刘倩,女,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:liuqian_ok1474@163.com。

本文引用格式:刘倩,段莎. miRNA-1290 在胃癌患者血清中的相对表达水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13):1911-1914.

Key words: microRNA-1290; gastric cancer; diagnosis

近年来随着人们生活方式的改变,胃癌发病率呈逐年上升趋势^[1]。早期胃癌无明显症状,约 80% 的胃癌患者在确诊时就已经处于晚期,其治疗手段以手术切除为主,但预后较差,5 年生存率不足 10%^[2],因此,提高患者早期诊断率对患者预后具有重要意义。微小 RNA(miRNA)是新发现的一类小分子非编码 RNA,在肿瘤细胞的分化、增殖、凋亡、周期调控等过程中发挥重要作用。有研究表明,miRNA-1290 与肿瘤的发生、发展过程联系密切^[3],但关于其在胃癌中相对表达水平情况的研究较少。本文旨在探究 miRNA-1290 在胃癌患者体内的表达情况,为临床胃癌早期诊断寻找新的标志物,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 9 月本院消化内科收治的 64 例胃癌患者作为胃癌组,其中男 41 例,女 23 例;年龄 42~78 岁,平均(58.79±7.35)岁;肿瘤分期(TNM):Ⅰ期 15 例,Ⅱ期 17 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 12 例;肿瘤直径<5 cm 30 例,肿瘤直径≥5 cm 34 例;分化程度:低分化 21 例,中分化 24 例,高分化 19 例。另选取同时间段在本院进行体检的 64 例健康者作为对照组,男 40 例,女 24 例,年龄 40~78 岁,平均(57.84±7.42)岁。纳入标准:(1)符合胃癌临床诊断标准^[4];(2)经胃镜检查 and 病理活检确诊;(3)纳入研究前未接受化疗、放疗和免疫治疗等抗肿瘤治疗;(4)签署该项研究的知情同意书。排除标准:(1)合并其他部位肿瘤者;(2)出现其他脏器转移者;(3)患有血液病、免疫系统疾病或结缔组织疾病者;(4)心、肝、肾等脏器功能严重损伤者;(5)急慢性感染者;(6)临床资料缺失者。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 健康体检者于体检时进行血液标本采集。所有胃癌患者采集血液标本,取清晨空腹静脉血 3 mL,放入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中备用,常温环境下使用离心机离心 10 min(转速 3 000 r/min,离心半径 13.5 cm),将上清液取出,放入无 RNA 酶的管中,4 ℃ 环境下再次离心 10 min(转速 12 000 r/min),用新的离心管保存上清液,于-80 ℃ 环境下保存。

1.2.2 仪器与试剂 反转录试剂盒(购自美国 Thermo 公司),Trizol 试剂(购自美国 Thermo 公司),实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪(购自美国 PE 公司),qRT-PCR 试剂盒(购自美国 Invitrogen 公司)。

1.2.3 血清 miRNA-1290 相对表达水平计算 取血清标本,加入 1 mL TRIzol 提取剂,提取总 RNA,并进行测定。采用 qRT-PCR 反转录试剂盒对提取的总 RNA 进行反转录反应,先加水将 RNA 稀释至 2 ng/μL,再加入反转录溶液,16 ℃ 环境下反转录 60 min、42 ℃ 环境下反转录 30 min、85 ℃ 环境下反转录 10 min,对反转录得到的 cDNA 进行冷却处理及常规稀释,将 cDNA 于-20 ℃ 保存。取 2 μL cDNA 标本作为 PCR 定量检测模板,在 qRT-PCR 反应仪上进行 PCR 反应,PCR 扩增条件:95 ℃ 预变性 3 min,95 ℃ 变性 5 s,61 ℃ 延伸 30 s,35 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清中 miRNA-1290 相对表达水平。

1.3 观察指标 (1)比较胃癌组及对照组血清 miRNA-1290 相对表达水平;(2)分析 miRNA-1290 相对表达水平与患者临床特征的关系;(3)分析胃癌组血清 miRNA-1290 相对表达水平对胃癌的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行数据分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间采用方差分析;计数资料用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评价胃癌组血清 miRNA-1290 相对表达水平对胃癌的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组及对照组血清 miRNA-1290 相对表达水平比较 qRT-PCR 检测结果显示,胃癌组血清 miRNA-1290 相对表达水平为 4.58±0.54,明显高于对照组的(1.17±0.35),差异有统计学意义(*t*=42.393,*P*<0.001)。

2.2 胃癌患者 miRNA-1290 相对表达水平与临床特征的关系 不同 TNM 分期、淋巴结转移情况、分化程度、肿瘤直径胃癌患者血清 miRNA-1290 表达水平差异有统计学意义(*P*<0.05);不同性别、年龄、病理类型胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 胃癌患者 miRNA-1290 相对表达水平与临床特征的关系(*n*=64, $\bar{x} \pm s$)

临床特征	<i>n</i>	miRNA-1290 相对表达水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别				
男	41	4.69±0.42	0.507	0.614
女	23	4.63±0.51		
年龄(岁)				

续表 1 胃癌患者 miRNA-1290 相对表达水平与临床特征的关系 (n=64, $\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miRNA-1290 相对表达水平	t/F	P
42~60	28	4.66±0.48	0.468	0.641
>60~78	36	4.72±0.53		
TNM 分期				
I 期	15	3.85±0.42	49.337	<0.001
II 期	17	4.47±0.35		
III 期	20	4.92±0.33		
IV 期	12	5.28±0.10		
病理类型				
腺癌	47	4.62±0.65	0.650	0.518
印戒细胞癌	17	4.74±0.66		
淋巴结转移				
有	31	5.22±0.51	8.898	<0.001
无	33	4.13±0.47		
分化程度				
高分化	19	4.19±0.45	34.296	<0.001
中分化	24	4.73±0.41		
低分化	21	5.28±0.39		
肿瘤直径(cm)				
<5	30	3.76±0.41	13.938	<0.001
≥5	34	5.49±0.56		

2.3 胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平对胃癌的诊断价值 ROC 曲线显示,miRNA-1290 诊断胃癌的灵敏度为 91.4%,特异度为 87.3%,AUC 为 0.816(95%CI=0.691~0.942,P<0.05),最佳截断值为 4.92。见图 1。

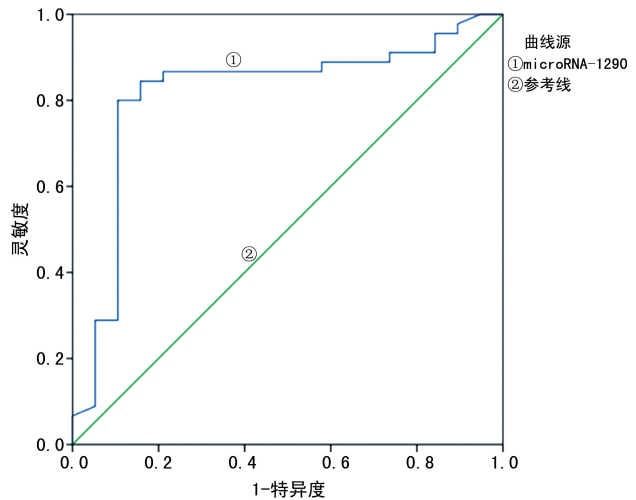


图 1 血清 miRNA-1290 对胃癌诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,主要为

胃腺癌,发病率较高,具有早期诊断率低、复发率高的特点,寻找有效地早期诊断方法对改善患者预后具有重要意义^[5-7]。miRNA 是一类内源性非编码 RNA,一般由 18~25 个核苷酸组成,在生命过程中主要通过靶基因核糖体 RNA(mRNA) 3' 端非编码区互补配对,抑制翻译过程发挥作用^[8]。许丽芳等^[9] 研究中指出,miRNA 参与个体发育,在细胞分化、增殖、侵袭、吸附、凋亡等方面具有重要的调控作用,miRNA 异常调控常伴随基因突变、缺失、DNA 甲基化水平异常等表观遗传学的改变,这些基因表观遗传学的改变与肿瘤的发生及发展存在密切联系^[10-11]。

miRNA 包括抑癌和促癌两大类,抑癌 miRNA 一般在肿瘤细胞中表达较低,主要作用是促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭后转移;促癌 miRNA 一般在肿瘤细胞中高表达,作用是抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭后转移^[11-12]。miRNA-1290 是 miRNA 中的一个重要组成分子,有研究发现,miRNA-1290 在肝癌、肺癌、宫颈癌、胃癌患者中的相对表达水平异常升高,可能成为肿瘤早期诊断及预测预后的一项重要标志分子^[13]。本研究发现,胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平明显高于健康人,提示 miRNA-1290 在胃癌的发生、发展过程中发挥了重要作用^[14-15]。通过观察胃癌患者 miRNA-1290 相对表达水平与不同临床特征的关系发现,不同 TNM 分期、淋巴结转移情况、分化程度、肿瘤直径胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平差异有统计学意义(P<0.05);不同性别、年龄、病理类型胃癌患者血清 miRNA-1290 相对表达水平差异无统计学意义(P>0.05)。提示 miRNA-1290 的相对表达水平与胃癌的进展程度有关^[16-17]。ROC 曲线显示,AUC 为 0.816,miRNA-1290 诊断胃癌具有较高的灵敏度和特异度,可作为临床胃癌早期诊断及判断患者预后的靶基因。miRNA-1290 能够抑制细胞凋亡,促进胃癌细胞的增殖、分化及转移,可能与调控某种基因有关,具体作用机制有待进一步研究^[18]。

综上所述,miRNA-1290 在胃癌患者血清中相对表达水平升高,对胃癌具有一定的诊断价值,可作为胃癌早期诊断的一项重要分子标志。

参考文献

[1] 张铭,张新望,艾静,等. 胃癌患者血浆微小 RNA-100 表达水平及其临床意义[J]. 陕西医学杂志,2020,49(7): 893-896.

[2] 谢良宝,高凌,冯亚光,等. microRNA-214 在胃癌组织中的表达情况及临床意义[J]. 癌症进展,2020,18(4):402-405.

- [3] 许宁,杨镜玉,殷亮,等. LncRNA ZFAS1 靶向微小 RNA-150-5p 对胃癌细胞侵袭和迁移的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(2): 109-114.
- [4] 车亚,陈根祥,陈绪阳,等. 胃癌患者 microRNA-126 水平与其放化综合疗效的关系及对其胃癌细胞放射增敏作用的影响[J]. 海南医学, 2019, 30(1): 25-28.
- [5] 王玉君,刘颖,林秀艳. MicroRNA-188 在胃癌中的表达及对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(11): 818-825.
- [6] MA Q, WANG Y, ZHANG H, et al. miR-1290 Contributes to colorectal cancer cell proliferation by targeting INPP4B[J]. Oncol Res, 2018, 26(8): 1167-1174.
- [7] 杨俭,薛辉,穆素恩,等. 微小 RNA-26a 在胃癌患者血清中的表达及其对该病的诊断价值[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1572-1575.
- [8] 卞晨璐,徐磊霞,周锋. 血浆微 RNA-27b-3p, PGR, CA15-3 及 CEA 联合检测在胃癌早期筛查及评估中的应用[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1): 46-50.
- [9] 许丽芳,任鸿昌,黄志君,等. 微小 RNA-146a 和血管内皮生长因子在幽门螺杆菌相关性胃癌组织中的表达情况及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(7): 739-743.
- [10] 范波,施莉. MicroRNA-27a 靶向 PHLPP2 促进胃癌细胞增殖和转移的机制探讨[J]. 中国现代医生, 2019, 57(11): 1-4.
- [11] XIE R, WU S N, GAO C C, et al. Prognostic value of combined and individual expression of microRNA-1290 and its target gene nuclear factor I/X in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(3): 325-331.
- [12] WU L, LIU T, XIAO Y, et al. Polygonatum odoratum lectin induces apoptosis and autophagy by regulation of microRNA-1290 and microRNA-15a-3p in human lung adenocarcinoma A549 cells [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 85(8): 217-226.
- [13] 全细云,李明,陈栋良,等. 胃癌组织中 microRNA-214 和 MGAT5 表达及预后的相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(1): 117-120.
- [14] 程勇,韩广森,顾焱晖,等. 微小 RNA-183 对胃癌细胞增殖和迁移的影响及其分子机制[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3): 405-407.
- [15] CHEN X, HUANG Y, SHI D, et al. LncRNA ZNF667-AS1 promotes ABLIM1 expression by adsorbing micro RNA-1290 to suppress nasopharyngeal carcinoma cell progression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(3): 4397-4409.
- [16] 王耀东,张琍,朱理辉. MicroRNA 在胃癌早期诊断中的研究进展[J]. 西南军医, 2020, 22(4): 328-331.
- [17] 许春蕾,李凡周,唐勇. microRNA-21 表达水平与胃癌患者新辅助化疗敏感性的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(8): 1319-1322.
- [18] 梁先春. 胃癌相关性 microRNA 的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(3): 371-373.

(收稿日期: 2020-09-18 修回日期: 2021-02-11)

(上接第 1910 页)

- [8] NDIAYE Y, DIÉDHIOU C, BEI A, et al. High resolution melting: a useful field-deployable method to measure dhfr and dhps drug resistance in both highly and lowly endemic Plasmodium populations[J]. Malar J, 2017, 16(1): 153-161.
- [9] MURILLO E, MUSKUS C, AGUDELO L, et al. A new high-resolution melting analysis for the detection and identification of Plasmodium in human and Anopheles vectors of malaria[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1674.
- [10] GACHELIN G, GARNER P, FERRONI E, et al. Evidence and strategies for malaria prevention and control: a historical analysis[J]. Malar J, 2018, 17(1): 96-102.
- [11] ELIZABETH A, AUNG P, CHARLES J. Malaria[J]. Lancet, 2018, 391(10130): 1608-1621.
- [12] KHAN A Q, PERNAUTE-LAU L, KHATTAK A A, et al. Surveillance of genetic markers associated with Plasmodium falciparum resistance to artemisinin-based combination therapy in Pakistan, 2018 – 2019 [J]. Malar J, 2020, 19(1): 206-212.
- [13] PUTAPORNTIP C, KUAMSAB N, KOSUWIN R, et al. Natural selection of K13 mutants of Plasmodium falciparum in response to artemisinin combination therapies in Thailand[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(3): 1-8.
- [14] IMAI K, TARUMOTO N, RUNTUWENE L R, et al. An innovative diagnostic technology for the codon mutation C580Y in kelch13 of Plasmodium falciparum with MINION nanopore sequencer[J]. Malar J, 2018, 17(1): 217-231.
- [15] MATSUDA K. PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. [J]. Adv Clin Chem, 2017, 80: 45-72.

(收稿日期: 2020-10-22 修回日期: 2021-03-09)