

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.028

结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平与临床特征及术后复发的关系*

黄昌明,徐联成,陈余,罗维欢,吉翔,曹关义[△]

江苏省宿迁市第一人民医院普通外科,江苏宿迁 223800

摘要:目的 探讨血浆长链非编码 RNA-FER1 样家族成员 4(lncRNA-FER1L4)、微小 RNA-18a-5p(miR-18a-5p)水平与结直肠癌患者临床特征及术后复发的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月在江苏省宿迁市第一人民医院住院并进行手术的 110 例结直肠癌患者作为研究对象,根据结直肠癌是否复发分为复发组和无复发组。收集患者临床特征资料,检测血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平,进行生物信息学分析。采用 Pearson 相关分析结直肠癌术后复发患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平与 miR-18a-5p 水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 对结直肠癌患者术后复发的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析结直肠癌患者术后复发的危险因素。结果 低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移和脉管浸润患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平低于中高肿瘤分化、TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无脉管浸润患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期有淋巴结转移和脉管浸润患者血浆 miR-18a-5p 水平高于中高肿瘤分化、TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无脉管浸润患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。无复发组有 72 例患者,复发组有 38 例患者。复发组血浆 lncRNA-FER1L4 水平低于无复发组,miR-18a-5p 水平高于无复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。生物信息学分析结果显示,lncRNA-FER1L4 与 miR-18a-5p 可能存在靶向关系。Pearson 相关分析结果显示,结直肠癌术后复发患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平和 miR-18a-5p 水平呈负相关($r=-0.488, P=0.002$)。ROC 曲线分析结果显示,lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独及 2 项指标联合预测结直肠癌患者术后复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.899、0.843、0.944。2 项指标联合预测的 AUC 高于 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独预测的 AUC($Z=2.859, 3.311, P<0.05$)。复发组低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移和脉管浸润的患者比例高于无复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血浆 miR-18a-5p 水平升高、lncRNA-FER1L4 水平降低是结直肠癌患者术后复发的危险因素($P<0.05$)。结论 结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平降低,miR-18a-5p 水平升高,二者与结直肠癌患者临床特征和术后复发有关,且可作为结直肠癌患者术后复发的辅助预测指标。

关键词:结直肠癌; 长链非编码 RNA-FER1 样家族成员 4; 微小 RNA-18a-5p; 临床特征; 术后复发; 相关性

中图法分类号:R735.3+5;R735.3+7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2755-07

Relationship between plasma lncRNA-FER1L4, miR-18a-5p levels and clinical features and postoperative recurrence in patients with colorectal cancer*

HUANG Changming, XU Liancheng, CHEN Yu, LUO Weihuan, JI Xiang, CAO Guanyi[△]

Department of General Surgery, the First People's Hospital of Suqian, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of plasma long non-coding RNA-Fer1-like family members 4 (lncRNA-FER1L4) and microRNA-18A-5P (miR-18a-5p) and clinical features and postoperative recurrence in patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 110 patients with colorectal cancer who were hospitalized and underwent surgery in the First People's Hospital of Suqian from June 2019 to June 2022 were selected as the study objects and were divided into relapsed group and non-relapsed group according to whether the colorectal cancer recurred or not. Clinical features of patients were collected, plasma lncRNA-FER1L4 and miR-18a-5p levels were detected, and bioinformatics analysis was performed. Pearson correlation was used to analyze the correlation between plasma lncRNA-FER1L4 and miR-18a-5p levels in patients with postoperative recurrence of colorectal cancer. Receiver operating characteristic (ROC)

* 基金项目:2019 年度江苏省宿迁市产业发展引导项目(K201906)。

作者简介:黄昌明,男,副主任医师,主要从事结直肠外科方向的研究。△ 通信作者,E-mail:409398632@qq.com。

curve was drawn to analyze the predictive value of plasma lncRNA-FER1L4 and miR-18a-5p in postoperative recurrence of colorectal cancer patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of postoperative recurrence in patients with colorectal cancer. **Results** The plasma lncRNA-FER1L4 level in patients with low tumor differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and vascular invasion were lower than those in patients with medium and high tumor differentiation, TNM stage I – II, no lymph node metastasis and no vascular invasion, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The plasma miR-18a-5p level in patients with low tumor differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and vascular invasion were higher than those in patients with middle and high tumor differentiation, TNM stage I – II, no lymph node metastasis and no vascular invasion, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were 72 patients in the non-relapsed group and 38 patients in the relapsed group. The plasma lncRNA-FER1L4 level in the relapsed group was lower than that in the non-relapsed group, and the level of miR-18a-5p in the relapsed group was higher than that in the non-relapsed group, with statistical significance ($P < 0.05$). The results of bioinformatics analysis showed that lncRNA-FER1L4 had a targeting relationship with miR-18a-5p. Pearson correlation analysis showed that plasma lncRNA-FER1L4 level were negatively correlated with miR-18a-5p level in patients with postoperative recurrence of colorectal cancer ($r = -0.488, P = 0.002$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of lncRNA-FER1L4 and miR-18a-5p alone and in combination in predicting postoperative recurrence of colorectal cancer patients were 0.899, 0.843 and 0.944 respectively. The AUC predicted by the combination of the two indexes was higher than that predicted by lncRNA-FER1L4 and miR-18a-5p alone ($Z = 2.859, 3.311, P < 0.05$). The proportion of patients with low tumor differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and vascular invasion in relapsed group was higher than that in non-relapsed group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased plasma miR-18a-5p level and decreased lncRNA-FER1L4 level were risk factors for postoperative recurrence in patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma lncRNA-FER1L4 levels decrease and miR-18a-5p levels increase in patients with colorectal cancer, both of which are related to clinical characteristics and postoperative recurrence and can be used as auxiliary predictors of postoperative recurrence in patients with colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; long non-coding RNA-Fer1-like family members 4; microRNA-18a-5p; clinical features; postoperative recurrence; correlation

结直肠癌的发病率和病死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌,已成为世界第四大致命癌症,每年有近 9 万结直肠癌患者死亡,且随着人口老龄化和饮食习惯的变化,结直肠癌的患病率呈逐年上升趋势^[1]。结直肠癌的早期症状不明显,随着肿瘤增大表现为局部腹痛、便血、排便习惯改变、腹泻及腹泻与便秘交替等症状,晚期则表现出全身症状如贫血、体质量减轻等。结直肠癌的治疗方法包括内窥镜和外科手术局部切除、术前放疗和系统治疗、大范围局部转移性疾病手术、局部消融性转移性疾病治疗、姑息化疗、靶向治疗和免疫治疗等。虽然这些治疗方法使患者的整体生存率上升,但由于疾病隐匿性强、易复发,结直肠癌对晚期患者的威胁依然不容忽视^[2]。已有研究指出,长链非编码 RNA-FER1 样家族成员 4 (lncRNA-FER1L4) 水平在结直肠癌患者肿瘤组织中下降,且 lncRNA-FER1L4 被认为可能是预测结直肠癌发展的潜在生物标志物^[3]。已经有研究报道, lncRNA-FER1L4 与微小 RNA-18a-5p (miR-18a-5p) 具有靶向结合位点, miR-18a-5p 水平在老年胃

癌患者血清中异常升高,并可辅助胃癌患者的临床诊断和预后评估^[4]。然而, lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 在结直肠癌中的临床价值尚未完全明确。因此,本研究通过检测结直肠癌患者血浆中 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平,分析了二者与结直肠癌患者临床特征和术后复发的关系,为临床诊治结直肠癌提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月在江苏省宿迁市第一人民医院住院并进行手术的 110 例结直肠癌患者作为研究对象,其中男 68 例,女 42 例;年龄 45~72 岁,平均(65.49±7.17)岁。纳入标准:(1)符合文献[5]中结直肠癌的诊断标准,并经纤维结肠镜/活检病理检查确诊为结直肠癌;(2)年龄>18 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)急性手术;(2)合并急性感染或慢性炎症性疾病;(3)既往有腹部大手术史、姑息性切除手术史,且存在严重腹腔粘连;(4)术前进行放化疗;(5)术前发生肠梗阻、周围脏器肿瘤侵袭;(6)一般情况较差不适合手术治疗。本研

究经过江苏省宿迁市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(2019-05003),且所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集临床特征资料 通过病历系统收集受试者的临床特征资料,包括年龄、性别、肿瘤部位、病灶最大径、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况、TNM 分期和脉管浸润情况。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平 抽取受试者术前清晨空腹静脉血 5 mL 加入乙二胺四乙酸二钾抗凝真空管,3 500 r/min 离心 30 min,收集血浆,分装,置于-80 °C 冰箱中保存待测。取血浆标本,使用 Trizol 试剂(生产厂家:上海碧云天生物技术有限公司,货号:R0016)提取总 RNA,测定浓度和纯度;使用反转录试剂盒(生产厂家:美国 MCE 公司,货号:HY-K0510A)反转录合成互补 DNA(cDNA)。采用 qRT-PCR 仪(生产厂家:美国 ThermoFisher 公司,货号:4484075)检测血浆标本中 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平,内参为 U6 和 GAPDH。引物序列:lncRNA-FER1L4 正向引物序列为 5'-CCGTGTTGAG-GTGCTGTTC-3',反向引物序列为 5'-GGCAAGTC-CACTGTCAGATG-3';miR-18a-5p 正向引物序列为 5'-CAAATTATTGTGGTTGTC-3',反向引物序列为 5'-TTATGGGTAGATGGGTG-3';U6 正向引物序列为 5'-GCTGGACTCTAGGGTGCAAG-3',反向引物序列为 5'-GAGCATAACCAGGTGGTAGTAG-3';GAPDH 正向引物序列为 5'-CGAGATCCCTC-CAAATCAA-3',反向引物序列为 5'-TTCACAC-CCATGACGAACAT-3'。qRT-PCR 反应体系共 20.0 μL;cDNA(50 ng/μL)2.0 μL,2×SYBR Green Master Mix(生产厂家:美国 Merck 公司,货号:KC-QS02-250RXN)10.0 μL,PCR 正、反向引物(10 μmol/L)各 0.5 μL,ddH₂O 加至 20.0 μL。重复测试

3 次,取平均值。使用 2^{-ΔΔCt} 法计算血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平。

1.2.3 生物信息学分析 在 TargetScanHuman 网站上进行 lncRNA-FER1L4 靶向 miR-18a-5p 的生物信息学分析。

1.2.4 术后随访 以电话及门诊复查的方式对所有出院受试者进行为期 12 个月的随访,根据结直肠癌是否复发分为复发组和无复发组。复发情况包括局部复发(吻合口复发、会阴部复发、盆腔复发等)和远处转移复发(肝转移、肺转移、肾转移、骨转移、腹腔内广泛转移等)^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析结直肠癌术后复发患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平与 miR-18a-5p 水平的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 对结直肠癌患者术后复发的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析结直肠癌患者术后复发的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床特征结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较 不同年龄、性别、肿瘤部位、病灶最大径的结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移和脉管浸润患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平低于中高肿瘤分化、TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无脉管浸润患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移和脉管浸润患者血浆 miR-18a-5p 水平高于中高肿瘤分化、TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无脉管浸润患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同临床特征结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较

临床特征	<i>n</i>	lncRNA-FER1L4			miR-18a-5p		
		$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.056	0.294		0.951	0.344
<60	30	0.98±0.14			1.07±0.14		
≥60	80	0.95±0.13			1.10±0.15		
性别			0.761	0.448		0.348	0.728
男	68	0.95±0.13			1.09±0.15		
女	42	0.97±0.14			1.10±0.14		
肿瘤部位			0.777	0.403		0.316	0.719
左半结肠	56	0.95±0.13			1.09±0.15		
右半结肠	54	0.97±0.14			1.10±0.14		

续表 1 不同临床特征结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较

临床特征	n	lncRNA-FER1L4			miR-18a-5p		
		$\bar{x} \pm s$	t	P	$\bar{x} \pm s$	t	P
病灶最大径(cm)			0.776	0.439		0.316	0.718
<5.0	51	0.97±0.14			1.10±0.15		
≥5.0	59	0.95±0.13			1.09±0.14		
肿瘤分化程度			3.884	<0.001		4.477	<0.001
中高分化	54	1.01±0.14			1.03±0.13		
低分化	56	0.91±0.13			1.15±0.15		
淋巴结转移			3.056	0.003		-2.450	0.016
有	67	0.93±0.13			1.12±0.15		
无	43	1.01±0.14			1.05±0.14		
TNM 分期			3.820	<0.001		3.501	0.001
I~II 期	43	1.02±0.14			1.03±0.14		
III 期	67	0.92±0.13			1.13±0.15		
脉管浸润			4.695	<0.001		-3.386	<0.001
有	34	0.87±0.12			1.16±0.15		
无	76	1.00±0.14			1.06±0.14		

2.2 无复发组与复发组 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较 无复发组有 72 例患者,复发组有 38 例患者。复发组血浆 lncRNA-FER1L4 水平低于无复发组,miR-18a-5p 水平高于无复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 无复发组与复发组血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	lncRNA-FER1L4	miR-18a-5p
无复发组	72	1.03±0.14	1.02±0.14
复发组	38	0.83±0.11	1.23±0.15
t		7.643	-7.298
P		<0.001	<0.001

2.3 lncRNA-FER1L4 靶向 miR-18a-5p 的生物信息学分析 TargetScanHuman 网站预测结果显示,lncRNA-FER1L4 与 miR-18a-5p 可能存在靶向关系。见图 1。

表 3 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 对结直肠癌患者术后复发的预测价值

指标	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	P	约登指数
lncRNA-FER1L4	0.899(0.827~0.949)	84.21	80.56	0.91	<0.05	0.648
miR-18a-5p	0.843(0.762~0.906)	86.84	69.44	1.10	<0.05	0.563
2 项联合	0.944(0.883~0.979)	92.11	74.62	-	<0.05	0.667

注:—表示无数据。

2.6 无复发组与复发组临床特征比较 无复发组与复发组年龄、性别、肿瘤部位、病灶最大径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);复发组低肿瘤分化、TNM

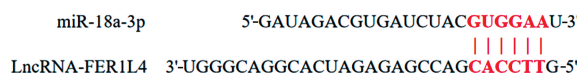


图 1 lncRNA-FER1L4 靶向 miR-18a-5p 的生物信息学分析

2.4 结直肠癌术后复发患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平和 miR-18a-5p 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,结直肠癌术后复发患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平和 miR-18a-5p 的水平呈负相关($r = -0.488, P = 0.002$)。

2.5 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 对结直肠癌患者术后复发的预测价值 以复发组作为阳性对照,无复发组作为阴性对照,进行 ROC 曲线分析。结果显示,lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独及 2 项指标联合预测结直肠癌患者术后复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.899、0.843、0.944。2 项指标联合预测的 AUC 高于 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独预测的 AUC($Z = 2.859, 3.311, P < 0.05$)。见表 3。

分期为 III 期、有淋巴结转移和脉管浸润的患者比例高于无复发组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.7 结直肠癌患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析 以结直肠癌患者术后 12 个月内是否复发(复发=1,未复发=0)为因变量,以 lncRNA-FER1L4(原值输入)、miR-18a-5p(原值输入)、淋巴结转移(有=1,无=0)、TNM 分期(Ⅲ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0)、脉管

浸润(有=1,无=0)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血浆 miR-18a-5p 水平升高、lncRNA-FER1L4 水平降低是结直肠癌患者术后复发的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 无复发组与复发组临床特征比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	男性	肿瘤部位		病灶最大径(cm)		肿瘤分化程度	
				左半结肠	右半结肠	<5.0	≥5.0	中高分化	低分化
无复发组	72	65.33±7.14	42(58.33)	40(55.56)	32(44.44)	33(45.83)	39(54.17)	41(56.94)	31(43.06)
复发组	38	61.02±0.14	26(68.42)	16(42.11)	22(57.89)	18(47.37)	20(52.63)	13(34.21)	25(65.79)
t/χ ²		0.315	1.072		1.800		0.024		5.144
P		0.753	0.300		0.180		0.878		0.023

组别	n	淋巴结转移		TNM 分期		脉管浸润	
		有	无	Ⅰ~Ⅱ期	Ⅲ期	有	无
无复发组	72	34(47.22)	38(52.78)	37(51.39)	35(48.61)	13(18.06)	59(81.94)
复发组	38	33(86.84)	5(13.16)	6(15.79)	32(84.21)	21(55.26)	17(44.74)
t/χ ²			2.450		13.239		16.124
P			0.016		<0.001		<0.001

表 5 结直肠癌患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Waldχ ²	P	OR(95%CI)
lncRNA-FER1L4	-0.135	0.051	6.973	0.008	0.874(0.791~0.966)
miR-18a-5p	1.005	0.325	9.556	0.002	2.731(1.444~5.164)
淋巴结转移	0.135	0.261	0.269	1.145	0.604(0.686~1.910)
TNM 分期	0.154	0.305	0.254	1.166	0.615(0.641~2.120)
脉管浸润	0.099	0.365	0.073	1.104	0.786(0.540~2.258)

3 讨论

世界范围内,结直肠癌的发病率呈逐年上升趋势。结直肠癌的传统预测依赖于国际癌症控制联盟和美国癌症联合委员会 TNM 分期的定义。最新的研究指出,结直肠癌的临床病理特征(如肿瘤出芽、神经周围浸润、顶端淋巴结阳性、淋巴结产量、淋巴结比例、分子特征等)和生物标志物之间复杂的相互作用在指导预后、风险分层及新辅助治疗中发挥作用^[7-8]。手术是结直肠癌最常见的治疗方法,目前临床上有多种手术方案可供选择,但每种选择都与一系列潜在的并发症有关,及时有效地识别这些并发症对于结直肠癌患者的有效临床管理至关重要,以减少其复发率和病死率^[9]。

RNA,包括信使 RNA(mRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)、环状(circ)RNA 和微小(mi)RNA,现在被越来越多地用于各种癌症的诊断和治疗中,其调节和参与了不同癌症的发生、发展过程,并在癌症预测和治疗中发挥重要潜力^[10]。lncRNA-FER1L4 是一种位于 20q11.22 的 6.7 Kb lncRNA,在骨肉瘤、肺癌、

喉鳞状细胞癌、喉癌、结直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胃癌等多种肿瘤中异常下调,在多种肿瘤的治疗和诊断中具有良好的应用前景^[11]。通过荧光素酶报告基因,UBOVEJA 等^[12]将 lncRNA-FER1L4 确定为肿瘤抑制因子 p73 的转录靶标,与非转移组织相比,转移性结直肠癌组织中 p73 和 lncRNA-FER1L4 表达均下调,敲低 lncRNA-FER1L4 和 p73 均增强结直肠癌细胞的迁移率和侵袭率。此外,lncRNA-FER1L4 在 p73 介导的细胞周期停滞和细胞凋亡中也发挥着关键作用。本研究中,110 例结直肠癌患者术后 12 个月内复发 38 例,无复发 72 例,通过检测患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平发现,低肿瘤分化、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移和脉管浸润患者 lncRNA-FER1L4 水平低于中高肿瘤分化、TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移和无脉管浸润的结直肠癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。复发组 lncRNA-FER1L4 水平低于无复发组($P < 0.05$),推测低水平的 lncRNA-FER1L4 可能促进结直肠癌细胞的迁移和侵袭,促进肿瘤恶性进展,导致

治疗效果不佳。

miRNA 是一组调节基因表达的内源性非编码 RNA,其水平改变涉及一系列生物过程的基因谱变化,从而导致多种疾病。人体体液中的 miRNA 具有高度稳定性,也被认为是用于疾病诊断和预后预测的生物标志物^[13]。微小 RNA-18a(miR-18a)在人类癌症中失调并与肿瘤发展相关。研究表明,miR-18a 的功能在不同的肿瘤中存在差异,其可以作为抑癌基因。miR-18a-5p 是 miR-18a 的主要成熟体,在肿瘤中的作用已被广泛研究,包括肝细胞癌^[14]、乳腺癌^[15]、食管鳞癌^[16]等。LI 等^[17]通过研究正常结直肠组织到腺瘤最后到结直肠癌的过程,发现包括 miR-18a-5p 在内的 34 个 miRNA 表达上调,miRNA 表达的变化可能有助于人们了解结直肠肿瘤发生的生物学机制。有研究表明,结直肠癌患者血浆中 miR-18a-5p 水平升高,其可作为诊断结直肠癌的生物标志物^[18]。抑制 miR-18a-5p 的表达可以正向调节 B 淋巴细胞易位基因 3(BTG3)mRNA 水平,抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭能力^[19-20]。TargetScanHuman 网站预测到 lncRNA-FER1L4 与 miR-18a-5p 可能存在靶向关系,本研究结果显示,低肿瘤分化、TNM 分期为 III 期有淋巴结转移和脉管浸润患者血浆 miR-18a-5p 水平高于中高肿瘤分化、TNM 分期为 I ~ II 期、无淋巴结转移和无脉管浸润患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。复发组 miR-18a-5p 水平高于无复发组($P < 0.05$),表明 miR-18a-5p 水平升高可能通过促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭,推动了疾病发展。

ROC 曲线分析结果显示,lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独及 2 项指标联合预测结直肠癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.899、0.843、0.944。2 项指标联合预测的 AUC 高于 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 单独预测的 AUC ($Z = 2.859$ 、 3.311 , $P < 0.05$),提示临床中可将二者作为辅助预测结直肠癌患者术后复发的生物学指标。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血浆 miR-18a-5p 水平升高、lncRNA-FER1L4 水平降低是结直肠癌患者术后复发的危险因素($P < 0.05$),提示在今后的临床监测中,若发现结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平异常降低、miR-18a-5p 水平异常升高,可提早实施干预,使用规范、标准化治疗模式,减少术后复发,改善患者的预后。

综上所述,结直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4 水平降低,miR-18a-5p 水平升高,二者与结直肠癌患者床病理特征和术后复发有关,且可作为结直肠癌患者术后复发的辅助预测指标。本研究分析了直肠癌患者血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平变化对病理特征和术后复发的影响,具有一定的借鉴价值,临床实践过程中严密监测血浆 lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 水平并结合肿瘤分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、脉管浸润情况,判定患者的疾病进展,辅

助预估术后复发情况。然而本研究纳入样本量偏少,lncRNA-FER1L4、miR-18a-5p 参与结直肠癌发生发展的具体机制需要进一步探讨。

参考文献

- [1] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [2] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.
- [3] OSTOVARPOUR M, KHALAJ-KONDORI M, GHASEMI T. Correlation between expression levels of lncRNA FER1L4 and RBL in patients with colorectal cancer [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 4581-4589.
- [4] 郭明艳, 后志刚. 血清 miR-18a-5p、miR-21 在老年胃癌临床诊断及预后评估中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7): 935-939.
- [5] MAHMOUD N N. Colorectal cancer: preoperative evaluation and staging [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 127-141.
- [6] 张静, 张帆, 韩克松, 等. 免疫功能水平与腹腔镜结直肠癌根治术后复发的相关性研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(1): 42-46.
- [7] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 262-274.
- [8] CHEN K, COLLINS G, WANG H, et al. Pathological features and prognostication in colorectal cancer [J]. Curr Oncol, 2021, 28(6): 5356-5383.
- [9] PALLAN A, DEDELAITE M, MIRAJKAR N, et al. Postoperative complications of colorectal cancer [J]. Clin Radiol, 2021, 76(12): 896-907.
- [10] WANG H B, MENG Q H, QIAN J J, et al. Review: RNA-based diagnostic markers discovery and therapeutic targets development in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2022, 234: 108123.
- [11] MOU J, WANG B, LIU Y L, et al. FER1L4: a long non-coding RNA with multiple roles in the occurrence and development of tumors [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(16): 1334-1341.
- [12] UBOVEJA A, SATIJA Y K, SIRAJ F, et al. p73-regulated FER1L4 lncRNA sponges the oncogenic potential of miR-1273g-3p and aids in the suppression of colorectal cancer metastasis [J]. iScience, 2022, 25(2): 103811.
- [13] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-Based diagnosis and therapy [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7167.
- [14] CUI M X, QU F Z, WANG L B, et al. MiR-18a-5p facilitates progression of hepatocellular carcinoma by targeting CPEB3 [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330-338211043976.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.029

MCPIP1 和 TRAF6 水平与肾细胞癌患者远端转移风险及预后的关系*

张媛, 燕钰颖, 卞雅金, 王雪莹

河北省秦皇岛市第二医院肾病科, 河北秦皇岛 066600

摘要:目的 探讨单核细胞趋化蛋白-1 诱导蛋白-1(MCPIP1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)水平与肾细胞癌(RCC)患者远端转移风险及预后的关系。方法 选取 2017 年 3 月至 2020 年 4 月河北省秦皇岛市第二医院收治的 223 例 RCC 患者作为研究对象,根据是否发生远端转移将患者分为远端转移组(69 例)和无远端转移组(154 例)。比较远端转移组和无远端转移组临床资料。以 RCC 患者血清 MCPIP1 和 TRAF6 平均值为临界值,将患者分为 MCPIP1 高表达组、MCPIP1 低表达组和 TRAF6 高表达组、TRAF6 低表达组。采用 Pearson 相关分析 RCC 患者血清 MCPIP1、TRAF6 水平之间及二者与碱性磷酸酶水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 RCC 患者发生远端转移的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MCPIP1、TRAF6 对 RCC 患者发生远端转移的诊断价值。采用 Kaplan-Meier 分析血清 MCPIP1 和 TRAF6 水平与 RCC 患者预后的关系。结果 远端转移组血清 MCPIP1 水平低于无远端转移组,TRAF6 水平高于无远端转移组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。远端转移组和无远端转移组 TNM 分期、碱性磷酸酶水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,MCPIP1 水平降低、TRAF6 水平升高、TNM 分期为 III+IV 期、碱性磷酸酶水平升高为 RCC 患者发生远端转移的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,2 项指标联合诊断 RCC 患者发生远端转移的曲线下面积(AUC)为 0.940,显著高于单项检测的 AUC($Z_{MCPIP1-联合} = 2.217, P = 0.027; Z_{TRAF6-联合} = 5.481, P < 0.001$)。Pearson 相关分析结果显示,RCC 患者血清 MCPIP1 水平和 TRAF6 水平呈显著负相关($r = -0.459, P < 0.001$),血清 MCPIP1 水平与碱性磷酸酶水平呈负相关($r = -0.443, P < 0.001$),TRAF6 水平与碱性磷酸酶水平呈正相关($r = 0.471, P < 0.05$)。Kaplan-Meier 曲线分析结果表明,MCPIP1 高表达组 3 年累积生存率显著高于 MCPIP1 低表达组($\chi^2 = 12.625, P < 0.001$),TRAF6 高表达组 3 年累积生存率显著低于 TRAF6 低表达组($\chi^2 = 10.128, P = 0.001$)。结论 RCC 转移患者血清 MCPIP1 水平降低,TRAF6 水平升高,与发生 RCC 转移和预后不良有关。

关键词:单核细胞趋化蛋白-1 诱导蛋白-1; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; 肾细胞癌; 转移; 预后
中图法分类号:R446.1;R246.5 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)18-2761-06

Relationship of MCPIP1 and TRAF6 levels with the risk of remote metastasis and prognosis
in patients with renal cell carcinoma*

ZHANG Yuan, YAN Yuying, BIAN Yajin, WANG Xueying

Department of Nephrology, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066600, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between monocyte chemoattractant protein-1 induced protein-1(MCPIP1) and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) levels with the risk of distal metastasis and prognosis in patients with renal cell carcinoma (RCC). **Methods** A total of 223 RCC patients admitted to the Second Hospital of Qinhuangdao from March 2017 to April 2020 were selected as the study objects. According to whether remote metastasis occurred, the patients were divided into the remote metastasis group (69 cases) and the no remote metastasis group(154 cases). The clinical data of the group with remote metastasis group and the no remote metastasis group were compared. Taking the mean value of serum MCPIP1 and TRAF6 of RCC patients as the critical value, the patients were divided into MCPIP1 high expression group, MCPIP1 low expression group, TRAF6 high expression group and TRAF6 low expression group. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum MCPIP1 and TRAF6 levels and their relationship with alkaline phosphatase level in RCC patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of remote metastasis in RCC patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was

* 基金项目:河北省秦皇岛市 2023 年度市级科学技术研究与发展计划自筹经费项目(202301A105)。

作者简介:张媛,女,主治医师,主要从事常见肾病及各种疑难、危重病例的诊治方向的研究。