

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.004

胰腺癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平与其术后早期复发的预测价值*

吴永融¹, 揭毅¹, 陈义林¹, 宋俊荣¹, 覃远浩^{2△}
柳州市人民医院:1. 肝胆胰外科;2. 麻醉科, 广西柳州 545006

摘要:目的 探讨胰腺癌组织微小 RNA-340-5p(miR-340-5p)、线粒体精氨酸-tRNA 合成酶(RARS2)基因、热休克转录因子 1(HSF1) mRNA 的表达水平,及其对胰腺癌患者术后早期复发的预测价值。**方法** 选择该院 2020 年 7 月至 2023 年 8 月收治的行根治性 R0 切除术的 195 例胰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 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平。根据术后 1 年内复发情况,将患者分为复发组和未复发组。比较 2 组一般资料及癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析腺癌患者术后复发的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 对腺癌患者术后复发的预测价值,采用 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。**结果** 随访结果显示,复发组有 107 例,未复发组有 88 例。复发组肿瘤最大径、T 分期、N 分期高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。复发组 miR-340-5p 表达水平低于未复发组,RARS2 mRNA 和 HSF1 mRNA 表达水平高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-340-5p 表达水平升高是胰腺癌患者术后复发的独立保护因素($P<0.05$),而 RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平升高均是胰腺癌患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 单独及联合预测胰腺癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.794、0.790、0.765、0.949,且三者联合预测的 AUC 明显大于各指标单独预测($P<0.05$)。**结论** 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平与胰腺癌术后的早期复发有关,均可作为复发的候选标志物,且三者联合应用时能进一步提高预测价值,可为临床个性化、精准化的预防干预提供重要的参考依据。

关键词:miR-340-5p; RARS2; HSF1; 胰腺癌; 术后早期复发; 预测价值

中图分类号:R735.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)13-1746-07

Expression levels of miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA in pancreatic cancer tissues and their predictive value for early postoperative recurrence*

WU Yongrong¹, JIE Yi¹, CHEN Yilin¹, SONG Junrong¹, QIN Yuanhao^{2△}

1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery; 2. Department of Anesthesiology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of microRNA-340-5p (miR-340-5p), mitochondrial arginine-tRNA synthetase (RARS2) gene and heat shock transcription factor 1 (HSF1) mRNA in pancreatic cancer tissues, as well as their predictive value for early postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer. **Methods** The clinical data of 195 patients with pancreatic cancer who underwent radical R0 resection in the hospital from July 2020 to August 2023 were retrospectively analyzed. Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression levels of miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA in cancer tissues. Patients were divided into the recurrence group and the non-recurrence group based on the recurrence status within one year after surgery. The clinical data and the expression levels of miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA in cancer tissues were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive value of miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA in cancer tissue for postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer, and the area under the ROC curve (AUC) was compared by DeLong test. **Results** Follow-up results showed that there were 107 cases in the recurrence group and 88 cases in the non-

* 基金项目:广西科技计划项目(桂科 AB23026016);广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-B20221390)。

作者简介:吴永融,男,副主任医师,主要从事肝癌及胰腺癌临床工作方面的研究。△ 通信作者, E-mail:515379637@qq.com。

recurrence group. The maximum tumor diameter, T-stage and N-stage in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The expression level of miR-340-5p in the recurrence group was lower than that in the non-recurrence group, while the expression levels of RARS2 mRNA and HSF1 mRNA were higher than those in the non-recurrence group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis indicated that an elevated level of miR-340-5p was an independent protective factor for postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer ($P<0.05$), while elevated levels of RARS2 mRNA and HSF1 mRNA were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUCs for predicting postoperative recurrence in pancreatic cancer patients by miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA, alone or in combination, were 0.794, 0.790, 0.765 and 0.949, respectively. The AUC of combined prediction was significantly higher than that of each indicator alone ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-340-5p, RARS2 mRNA and HSF1 mRNA in cancer tissues are associated with early recurrence after pancreatic cancer surgery, and all of them can be served as candidate markers for recurrence, moreover, combined detection of the three indicators can further enhance predictive value and provide important reference information for personalized and precise preventive interventions in clinical practice.

Key words: miR-340-5p; RARS2; HSF1; pancreatic cancer; early postoperative recurrence; predictive value

胰腺癌是一种危害极大的疾病,手术切除是获得治愈的唯一有效手段,但即使是根治性(R0)切除,术后 50%~80% 的患者仍会出现局部复发或远处转移,并成为威胁患者存活的主要原因,因此,术前准确识别 R0 切除术后复发转移的高风险人群意义重大^[1]。微小 RNA-340-5p(miR-340-5p)是近年来新发现的微小 RNA 家族成员之一,多项研究发现,在结直肠癌细胞系中转染 miR-340-5p,使 miR-340-5p 表达水平显著上调后,癌细胞的迁移和侵袭明显减少,用特异性阻断剂靶向该结合位点抑制剂则能逆转 miR-340-5p 诱导的癌细胞迁移和侵袭;同时建立异种移植动物模型发现,miR-340-5p 能抑制体内肿瘤的生长和转移,表明 miR-340-5p 与癌细胞恶性生物学行为有关,癌细胞侵袭行为与肿瘤患者病情进展密切相关,所以推测 miR-340-5p 可能有助于早期识别 R0 切除术后复发、转移的高风险人群^[2-3]。线粒体精氨酸-tRNA 合成酶(RARS2)基因可编码线粒体精氨酸-tRNA,影响线粒体功能,而线粒体功能已被证实具有促进癌细胞转移等恶性行为^[4]。RARS2 mRNA 能通过调控营养物、生长因子和能量水平的波动来控制癌细胞的生长和增殖,RARS2 高表达的细胞可对苏氨酸产生抗性,通过 YRDC 蛋白和 t6A 的生物合成来促进翻译,从而加速肿瘤的生长^[5-6]。热休克转录因子 1(HSF1)具有增强细胞应对缺血缺氧、炎症等的的能力,延长细胞存活时间,肝癌患者中 HSF1 阳性率高于对照人群,并与细胞侵袭性密切相关,其能通过增强胰腺癌细胞对周围环境的适应能力,诱导细胞癌变,加速细胞生长,影响患者病情变化^[7]。当前关于三者在胰腺癌领域的研究较少,但其与胰腺癌术后早期复发的关系及应用价值值得探讨。故本研究分析了胰腺癌组织 miR-

340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平与胰腺癌外科术后早期复发的关系及三者联合预测术后复发的价值,以期为进一步了解胰腺癌术后复发的机制、早期识别复发的高危人群、手术前后个性化干预等提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2020 年 7 月至 2023 年 8 月收治的行根治性 R0 切除术的 195 例胰腺癌患者作为研究对象,其中行胰十二指肠切除术 78 例,胰体尾和脾切除 84 例,扩大胰、十二指肠切除术 24 例,扩大胰体尾和脾切除术 9 例。纳入标准:(1)符合胰腺癌的相关诊断标准^[8],且术后病理检查确诊为胰腺导管腺癌;(2)临床资料完整;(3)年龄≥18 岁。排除标准:(1)有远处转移;(2)术前有新辅助放化疗等抗癌治疗史;(3)伴其他原发性肿瘤;(4)合并心、肝、肾功能衰竭。本研究通过本院医学伦理委员会审批(批号:2020300102)。所有患者或其家属均知晓本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过医院电子病历系统收集所有患者的年龄、性别、体质量指数、病变部位、手术情况、肿瘤最大径、TNM 分期、脉管内瘤栓、神经侵犯、分化程度、辅助化疗情况等资料。

1.2.2 仪器与试剂 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(上海宏石生物科技有限公司,SLAN-96P);氯仿(武汉易司拓普科技有限公司);PCR 缓冲液(武汉卡诺斯科技有限公司);Quanti Tect 反转录试剂盒(德国 QIAGEN 公司);引物设计(上海擎科生物科技有限公司);Taq DNA 聚合酶(美国 Thermo Fisher 公司);Trizol RNA 提取试剂盒(美国 Thermo

Fisher 公司);脱氧核糖核苷三磷酸(美国 Thermo Fisher 公司)。

1.2.3 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平检测 取患者术中切除的均经病理切片证实为胰腺癌组织标本,R0 切除的标准为距离切缘>1 mm 组织内未发现癌细胞浸润,均为常规石蜡包埋的存档蜡块。采用 TaqMan 实时荧光定量 PCR 检测 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平。使用 RNA 提取试剂盒提取组织总 RNA,采用紫外分光光度法检验 RNA 质量,并测定吸光度(A),确保 $A_{260}/A_{280}=1.8\pm0.2$, $A_{260}/A_{230}\geq 1.7$ 。采用反转录试剂盒反转录为互补 DNA。PCR 反应条件:94 ℃ 预变性 5 min,94 ℃ 预变性 10 s,60

℃退火 5 s,72 ℃延伸 10 s,40 个循环,组织 miR-340-5p 的表达水平以相对 U6 来表示,RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 的表达水平以相对 GAPDH 来表示。各靶基因引物序列见表 1。

1.2.4 随访 对所有患者均进行为期 1 年的随访,每 3 个月以门诊方式随访 1 次,随访内容包括临床评估、血清肿瘤标志物、胸腹部影像学等,分析患者是否出现局部复发或远处转移;术后复查肿瘤标志物异常,增强 CT/MRI/PET-CT 发现新发肿块/结节,符合胰腺癌复发或远处转移表现(如手术床软组织影、肝转移灶“牛眼征”)和(或)病理学检测阳性^[8],将存在局部复发或远处转移的患者纳入复发组,无局部复发及远处转移的患者纳入未复发组。

表 1 各靶基因引物序列

靶基因	正向引物	反向引物
miR-340-5p	5'-GCGAGCTACATTGTCTGCTGGGT-3'	5'-GTC-GAGGGTCCGAGGTATTCCG-3'
RARS2	5'-CAAGCCAAGAGACTAGCAGAGA-3'	5'-ACTTGTTGTAGCACTGTCTTTGT-3'
HSF1	5'-CCATCCTGCGGGAGAGTGAA-3'	5'-GGCTCCGAGCCTGTCAGCA-3'
内参 GAPDH	5'-GAAGATCAAGATCATTGCTCCT-3'	5'-CACCCTGTTGTGTAGCCAAA-3'
内参 U6	5'-CGGC-GGTAGCTTATCAGACTGATG-3'	5'-CCAGTCG-AGGGTCCGAGGTATT-3'

1.3 观察指标 (1)比较复发组和未复发组的一般资料。(2)比较复发组和未复发组胰腺癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 的表达水平。(3)分析胰腺癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平与胰腺癌患者术后复发的关系。(4)分析胰腺癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 对胰腺癌患者术后复发的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析和处理。计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料满足 Levene 方差齐性检验和 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验后,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采

用独立样本 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析胰腺癌患者术后复发的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析胰腺癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 对胰腺癌患者术后复发的预测价值,ROC 曲线下面积(AUC)>0.7 表示有预测价值,采用 DeLong 检验比较 AUC。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组和未复发组临床资料比较 随访结果显示,复发组有 107 例,未复发组有 88 例。复发组肿瘤最大径、T 分期、N 分期高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 复发组和未复发组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	病变部位	
			男	女		胰头/钩突癌	胰体/尾癌
复发组	107	62.44±8.35	62(57.94)	45(42.06)	23.94±1.23	46(42.99)	61(57.01)
未复发组	88	61.76±9.00	45(51.14)	43(48.86)	23.79±1.40	33(37.50)	55(62.50)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		0.55		0.90	0.80		0.60
<i>P</i>		0.59		0.34	0.43		0.44
组别	<i>n</i>	手术情况				肿瘤最大径(cm)	
		胰十二指肠切除术	胰体尾和脾切除	扩大胰、十二指肠切除术	扩大胰体尾和脾切除术		
复发组	107	42(39.25)	45(42.06)	14(13.08)	6(5.61)	3.86±1.02	
未复发组	88	36(40.91)	39(44.32)	10(11.36)	3(3.41)	2.90±0.95	
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>				0.71		6.75	
<i>P</i>				0.87		<0.05	

续表 2 复发组和未复发组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	T 分期			N 分期			脉管内瘤栓
		T1	T2	T3	N0	N1	N2	
复发组	107	14(13.08)	35(32.71)	58(54.21)	18(16.82)	38(35.51)	51(47.66)	40(37.38)
未复发组	88	25(28.41)	51(57.95)	12(13.64)	45(51.14)	31(35.23)	12(13.64)	30(34.09)
$t/\chi^2/Z$		5.09			5.57			0.23
P		<0.05			<0.05			0.63

组别	n	神经侵犯	分化程度				辅助化疗	
			高分化	中-高分化	中分化	中-低分化		低分化
复发组	107	95(88.79)	1(0.93)	3(2.80)	43(40.19)	41(38.32)	19(17.76)	76(71.03)
未复发组	88	76(86.36)	1(1.13)	4(4.55)	39(44.32)	32(36.36)	12(13.64)	56(63.64)
$t/\chi^2/Z$		0.26	0.95			1.21		
P		0.61	0.34			0.27		

2.2 复发组和未复发组癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平比较 复发组 miR-340-5p 表达水平低于未复发组, RARS2 mRNA 和 HSF1 mRNA 表达水平高于未复发组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 复发组和未复发组癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-340-5p	RARS2 mRNA	HSF1 mRNA
复发组	107	0.25±0.08	2.59±0.85	8.06±2.54
未复发组	88	0.38±0.12	1.72±0.56	5.39±1.75
t		-9.03	8.24	8.36
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 多因素 Logistic 回归分析胰腺癌患者术后复发的影响因素 以胰腺癌患者术后是否复发为因变量(否=0, 是=1), 以肿瘤最大径、T 分期、N 分期、iR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 肿瘤最大径变大、T 分期为 T2 和 T3、N 分期为 N1 和 N2、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平升高均是胰腺癌患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$), 而 miR-340-5p 表达水平升高是胰腺癌患者术后复发的

保护因素($P<0.05$); 在校正了肿瘤最大径、T 分期、N 分期后, 多因素 Logistic 回归分析结果显示: miR-340-5p 表达水平升高仍是胰腺癌患者术后复发的独立保护因素($P<0.05$), 而 RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平升高仍是胰腺癌患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.4 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 对胰腺癌患者术后复发的预测价值 以复发组为阳性样本、以未复发组为阴性样本, 绘制 ROC 曲线。分析结果显示, 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 单独预测胰腺癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.794、0.790、0.765; 建立 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 联合应用的 Logistic 预测模型: $\text{Logit}(P) = -4.867 - 0.421X_{\text{miR-340-5p}} + 0.196X_{\text{RARS2 mRNA}} + 0.285X_{\text{HSF1 mRNA}}$ 。结果显示, 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 联合预测胰腺癌术后复发的 AUC 为 0.949, 明显高于各指标单独预测的 AUC($Z_{\text{三者联合 vs. miR-340-5p}} = 4.216, P<0.05$; $Z_{\text{三者联合 vs. RARS2 mRNA}} = 4.432, P<0.05$; $Z_{\text{三者联合 vs. HSF1 mRNA}} = 4.942, P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析胰腺癌患者术后复发的影响因素

影响因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI		P
						下限	上限	
模型 1								
肿瘤最大径	原值代入	0.158	0.046	11.827	1.171	1.156	1.187	<0.001
T 分期	T1=0、T2、T3=2	0.813	0.248	10.735	2.254	2.144	2.369	<0.001
N 分期	N0=0、N1、N2=1	0.886	0.215	16.972	2.425	2.335	2.518	<0.001
miR-340-5p	原值代入	-0.369	0.091	16.447	0.691	0.523	0.914	<0.001
RARS2 mRNA	原值代入	0.233	0.067	12.056	1.262	1.144	1.392	<0.001
HSF1 mRNA	原值代入	0.324	0.075	18.679	1.383	1.208	1.583	<0.001
常数项	—	-5.117	0.048	23.118	—	—	—	<0.001
模型 2								
miR-340-5p	原值代入	-0.421	0.102	17.069	0.656	0.492	0.875	<0.001

续表 4 多因素 Logistic 回归分析胰腺癌患者术后复发的影响因素

影响因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI		P
						下限	上限	
RARS2 mRNA	原值代入	0.196	0.083	5.557	1.216	1.117	1.324	0.025
HSF1 mRNA	原值代入	0.285	0.066	18.603	1.329	1.182	1.495	<0.001
常数项	—	-4.867	0.039	19.827	—	—	—	<0.001

注：—表示无数据；模型 1 为未校正肿瘤最大径、T 分期、N 分期；模型 2 为校正了肿瘤最大径、T 分期、N 分期。

表 5 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 对胰腺癌患者术后复发的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
miR-340-5p	0.794	0.730~0.847	0.31	79.44	75.00	0.544	<0.001
RARS2 mRNA	0.790	0.726~0.845	2.06	72.90	82.95	0.559	<0.001
HSF1 mRNA	0.765	0.699~0.823	6.69	66.36	75.00	0.414	<0.001
三者联合	0.949	0.908~0.975	—	87.85	90.91	0.788	<0.001

注：—表示无数据。

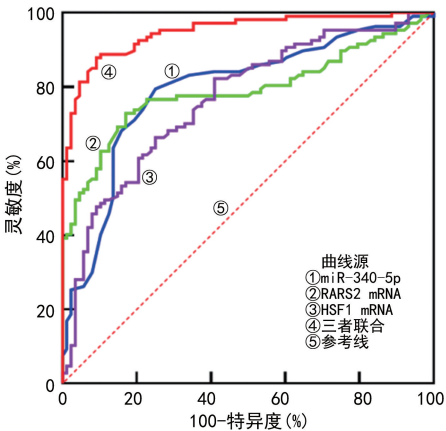


图 1 癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 单独及联合预测胰腺癌患者术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

R0 切除在胰腺癌外科手术中至关重要,与 R1 切除相比,R0 切除有助于降低术后复发转移率,但 R0 切除后仍有较大比例患者会发生复发转移^[9]。若能在术前准确识别该类人群,则对个体化的新辅助/辅助治疗等具有重要的指导意义。

miR-340-5p 是微小核糖核酸家族新成员,ZHAO 等^[10]研究报道,黄芩苷可增加 miR-340-5p 的表达水平,发挥抑癌作用,沉默 miR-340-5p 表达水平则会消除黄芩苷的抗肿瘤作用,提示 miR-340-5p 具有抑癌作用。在乳腺癌细胞实验中,靶向 miR-340-5p 能促进乳腺癌的转移^[11]。本研究发现,复发组癌组织 miR-340-5p 表达水平低于未复发组,且其水平升高是胰腺癌患者术后复发的独立保护因素,提示 miR-340-5p 可作为胰腺癌术后复发的一个候选基因。张萌等^[12]报道,胰腺癌组织中 miR-340-5p 表达水平低于癌旁组织,miR-340-5p 表达水平降低与患者淋巴结转

移、肝转移密切相关,与本研究结论存在相似之处。WU 等^[13]报道上调 miR-340-5p 表达水平能促进乳腺癌细胞周期进程,增加细胞增殖率,敲除 miR-340-5p 表达水平则会降低细胞增殖率和迁移率,本研究观点与之不同,分析原因可能是其研究对象为乳腺癌细胞,且为体外细胞实验,是在相对理想状态下进行的研究,而本研究纳入的是临床胰腺癌患者,与体外单纯的细胞实验相比,人体中各项指标的调控复杂,可能造成了研究结果的异质性,同时研究病种的不同亦可能引起不同的结果,下一步仍需加强质控,统一研究对象进行更深入的研究。miR-340-5p 影响复发转移的机制仍处于探索中,结合相关研究^[14-15]分析,可能有如下途径:(1)miR-340-5p 能抑制血管新生,从营养条件方面限制肿瘤生长;(2)胞外调节蛋白激酶信号通路是将信号从表面受体传导至细胞核的关键,磷酸化激活的胞外调节蛋白激酶由胞质转位到核内,可介导多种促癌因子转录活化,进而从细胞形态维持、骨架构建等多个过程影响复发、转移,miR-340-5p 表达水平升高能抑制胞外调节蛋白激酶信号通路的活化,从而降低术后复发、转移的风险。

胰腺癌细胞生长、增殖、转移等侵袭性行为需细胞提供大量能量,线粒体作为细胞中制造能量的结构则起到举足轻重的作用。有研究发现,线粒体功能障碍可影响肝癌、胆管癌等的发生与侵袭性^[16-17]。RARS2 可调控线粒体氧化呼吸链,影响线粒体内氨基酸的合成、转运等,在癌症的发生与进展中起到一定作用^[18]。有研究显示,HSF1 在肺腺癌中表达水平升高,与较低的总生存期有关,较低表达水平 HSF1 的肿瘤生长受到明显抑制^[19]。本研究发现,复发组癌组织 RARS2 mRNA 表达水平高于未复发组,且 RARS2 mRNA 表达水平升高是胰腺癌患者术后复发的独立危险因

素,有助于预测胰腺癌术后的复发。刘悦泽等^[20]研究指出,在胰腺癌细胞中,降低 RARS2 的表达水平,能显著抑制细胞增殖能力,增强化疗应答,过表达 RARS2 则起到相反的作用,表明 RARS2 mRNA 在胰腺癌中起到促癌因子的作用,本研究观点与之相似,同时 RARS2 mRNA 影响化疗敏感性的作用可能是其增加术后复发风险的一个机制。当前关于 RARS2 mRNA 在胰腺癌外科术后复发领域的研究较少见,本研究具有一定的创新性,但关于 RARS2 mRNA 影响术后复发的机制仍需进一步探究。

HSF1 结合共有序列后可启动热休克蛋白的表达,具有复性、降解蛋白质等作用,提高肿瘤的生存适应力^[21]。有研究发现,高表达的 RARS2 mRNA 能促进膀胱癌的淋巴结转移^[22]。降低 RARS2 mRNA 的表达水平,能抑制胰腺癌细胞生长,增加癌细胞放疗敏感性^[23]。本研究发现,复发组癌组织 HSF1 mRNA 表达水平高于未复发组,且其表达水平升高是胰腺癌患者术后复发的独立危险因素,提示 HSF1 与胰腺癌外科术后早期复发有关。在胰腺癌中,间质占癌块的比重高达 90%,成纤维细胞是肿瘤间质中最丰富、最关键的细胞类型之一,是细胞外基质的主要产生者。HSF1 基因能介导肿瘤微环境的改变,激活癌症相关成纤维细胞,通过产生细胞因子、趋化因子等,抑制肿瘤免疫反应,重塑细胞外基质,影响肿瘤细胞耐药性,进而影响胰腺癌术后复发、转移^[24]。

在以上研究基础上,本研究还进行了 ROC 曲线分析,癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 及三者联合预测胰腺癌患者术后复发的 AUC 分别为 0.794、0.790、0.765、0.949,各方案的 AUC 均大于 0.7,故均可作为胰腺癌术后复发的预测标志物。同时三者联合预测的 AUC 大于各指标单独预测,表明三者联合检测能进一步提高预测价值,为临床预测复发提供更可靠的参考信息。若通过联合预测发现患者为复发的高风险人群,应进一步加强评估,酌情考虑增加随访次数,给予新辅助治疗、辅助治疗、生物靶向治疗等,以减少复发,促进病情的良好转归。

综上所述,癌组织 miR-340-5p、RARS2 mRNA、HSF1 mRNA 表达水平与胰腺癌外科术后的早期复发有关,均可作为复发的候选标志物,三者联合应用时能进一步提高预测价值,为临床个性化、精准化的预防干预提供重要的参考信息。

参考文献

[1] 李剑昂,刘亮,楼文晖.从 ESMO 指南更新分析胰腺癌诊疗进展与发展趋势[J].中国实用外科杂志,2024,44(1):79-84.

[2] ALGABER A,AL-HAIDARI A,MADHI R,et al. Mi-croRNA-340-5p inhibits colon cancer cell migration via targeting of RhoA[J]. Sci Rep,2020,10(1):16934.

[3] YANG K D,WANG Y,ZHANG F,et al. CircN4BP2L2 promotes colorectal cancer growth and metastasis through regulation of the miR-340-5p/CXCR4 axis[J]. Lab Invest,2022,102(1):38-47.

[4] 李宁,张美航,孟爱国,等.钙网蛋白通过调节线粒体功能和线粒体合酶促进胃癌细胞转移[J].中国病理生理杂志,2023,39(11):1973-1983.

[5] WU T H,PENG J,YANG L,et al. Use of dual genomic sequencing to screen mitochondrial diseases in pediatrics: a retrospective analysis[J]. Sci Rep,2023,13(1):4193.

[6] KIM S H,CHOI J H,WANG P,et al. Mitochondrial threonyl-tRNA synthetase TARS2 is required for threonine-sensitive mTORC1 activation[J]. Mol Cell,2021,81(2):398-407.

[7] 赵国杰,杨宏伟,赵鹏飞. HSF1、sMR、miR-758-3p 在肝癌患者中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 河北医科大学学报,2022,43(11):1267-1271.

[8] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(5):1006-1015.

[9] 赵婧原,吴河水. 美国国立综合癌症网络临床实践指南:胰腺癌(2023. V2)更新解读[J]. 临床外科杂志,2024,32(1):34-37.

[10] ZHAO F C,ZHAO Z X,HAN Y R,et al. Baicalin suppresses lung cancer growth phenotypes via miR-340-5p/NET1 axis[J]. Bioengineered,2021,12(1):1699-1707.

[11] MENG L,YUE X,ZHOU D,et al. Long non coding RNA OIP5-AS1 promotes metastasis of breast cancer via miR-340-5p/ZEB2 axis[J]. Oncol Rep,2020,44(4):1662-1670.

[12] 张萌,陈炼,张思宇,等. 微小 RNA-340-5p 靶向作用于 RhoA 对胰腺癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. 中华实验外科杂志,2022,39(10):1919-1922.

[13] WU X,KONG C,WU Y L. Long intergenic non-protein coding RNA 1094 (LINC01094) promotes the progression of breast cancer (BC) by regulating the microRNA-340-5p (miR-340-5p)/E2F transcription factor 3 (E2F3) axis[J]. Bioengineered,2021,12(1):9046-9057.

[14] LI X M,YU M,YANG C Y. YY1-mediated overexpression of long noncoding RNA MCM3AP-AS1 accelerates angiogenesis and progression in lung cancer by targeting miR-340-5p/KPNA4 axis[J]. J Cell Biochem,2020,121(3):2258-2267.

[15] CHENG B,RONG A,ZHOU Q,et al. LncRNA LINC00662 promotes colon cancer tumor growth and metastasis by competitively binding with miR-340-5p to regulate CLDN8/IL22 co-expression and activating ERK signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):5.

[16] 黄进林,何景亮. 毛壳素激发线粒体功能障碍诱导肝内胆管癌 CCLP-1 细胞凋亡的机制研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2022,27(8):974-978.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.005

视网膜静脉阻塞患者血清 STAT3、VEGFA 水平及其对患者短期预后的预测价值*

林静娜¹, 周悦^{1△}, 牛梦琦²

第九〇九医院/厦门大学附属东南医院:1. 眼科;2. 健康医学科, 福建漳州 363000

摘要:目的 分析视网膜静脉阻塞(RVO)患者血清信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)水平及其对患者短期预后的预测价值。方法 选取该院 2022 年 1 月至 2024 年 6 月收治的 120 例 RVO 患者作为观察组,依据患者出院后 3 个月内的随访情况,将其分为预后良好组与预后不良组;另选取同期于该院行健康体检且眼部及身体均健康的 120 例志愿者作为对照组。采用多因素 Logistic 回归分析影响 RVO 患者短期预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 STAT3、VEGFA 预测 RVO 患者短期预后不良的效能。结果 观察组血清 STAT3、VEGFA 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。观察组所有患者均获得随访,随访率为 100.00%,其中预后良好组 50 例,预后不良组 70 例。预后不良组有高血压史占比及血清 STAT3、VEGFA 水平高于预后良好组,病程长于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程延长及血清 STAT3、VEGFA 水平升高均是 RVO 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 STAT3、VEGFA 及二者联合预测 RVO 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.826、0.821、0.918,二者联合预测的 AUC 明显高于各指标单独预测($Z_{\text{二者联合-STAT3}}=2.943$, $P=0.003$; $Z_{\text{二者联合-VEGFA}}=3.404$, $P=0.001$)。结论 RVO 患者血清 STAT3、VEGFA 水平均升高,且二者与患者预后不良密切相关,二者联合预测 RVO 患者预后不良的效能较高,有望成为临床早期预测 RVO 患者预后的辅助指标。

关键词:视网膜静脉阻塞; 信号转导和转录激活因子 3; 血管内皮生长因子 A; 短期预后; 预测效能

中图法分类号:R774.1;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1752-05

Serum levels of STAT3 and VEGFA levels in patients with retinal vein occlusion and their predictive value for short-term prognosis*

LIN Jingna¹, ZHOU Yue^{1△}, NIU Mengqi²

1. Department of Ophthalmology; 2. Department of Health Medicine, the 909th Hospital / Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: Objective To analyze the levels of serum signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in patients with retinal vein occlusion (RVO), and their predictive value for short-term prognosis. **Methods** From January 2022 to June 2024, 120 RVO patients admitted to the hospital were included as the observation group. Based on their follow-up within 3 months after discharge, they were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. Another 120 volunteers who underwent health checkups and were healthy in eyes and the body during the same period in the hospital were selected as the control group. Multivariate Logistic regression analysis was applied to analyze the factors affecting the short-term prognosis of RVO patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the efficacy of serum STAT3 and VEGFA in predicting short-term poor prognosis in RVO patients. **Results** Serum STAT3 and VEGFA levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). All patients in the observation group were followed up with a follow-up rate of 100.00%, including 50 cases in the good prognosis group and 70 cases in the poor prognosis group. Proportion of patients with a history of hypertension and levels of serum STAT3 and VEGFA in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the duration of the disease was longer than that in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P<0.05$).

* 基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2023J011834)。

作者简介:林静娜,女,主要从事眼底相关疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wqwq8532656@163.com。