

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.08.009

血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 联合检测对胃癌淋巴结转移及预后的预测价值*

刘瑞丽¹, 郝维纳¹, 贾旻蕾¹, 李 慎², 李兰军^{1△}

河北省邯郸市第一医院:1. 急诊创伤外科;2. 普外科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨血清长链非编码 RNA(lncRNA) MIR155HG、微小 RNA-802(miR-802)联合检测对胃癌(GC)淋巴结转移及预后的预测价值。方法 选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月该院收治的 106 例 GC 患者作为 GC 组、80 例良性胃病患者作为良性胃病组,另选择同期在该院通过健康体检测试的 82 例健康志愿者作为对照组。收集 GC 患者的基线资料。根据 GC 的病理分期,将 GC 患者分为无淋巴结转移组(N₀)和淋巴结转移组(N_{1~3})。根据 3 年随访结果,将 GC 患者分为生存组和死亡组。采用实时荧光定量反转录聚合酶链反应检测所有受试者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平。采用 Pearson 相关分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平与血清 miR-802 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 GC 淋巴结转移的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 对淋巴结转移的预测价值。采用 Cox 回归分析影响 GC 患者预后的因素。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 与预后的关系。**结果** 与对照组比较,GC 组、良性胃病组血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与良性胃病组比较,GC 组血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平与血清 miR-802 水平呈负相关($r = -0.685, P < 0.05$)。lncRNA MIR155HG 与 miR-802 存在特异性结合位点。106 例 GC 患者中,无淋巴结转移组有 47 例,淋巴结转移组有 59 例。与无淋巴结转移组比较,淋巴结转移组血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,血清 miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 lncRNA MIR155HG 水平升高是 GC 淋巴结转移的危险因素($P < 0.05$),血清 miR-802 水平升高是 GC 淋巴结转移的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平单独及联合预测 GC 淋巴结转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.864、0.834、0.938,二者联合预测的 AUC 明显大于血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 单独预测的 AUC($Z = 2.522, 3.290$, 均 $P < 0.05$)。3 年随访结果显示,生存组有 75 例,死亡组有 31 例。与生存组比较,死亡组 TNM 分期 III + IV 期占比及血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,血清 miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,lncRNA MIR155HG 低表达组生存曲线优于高表达组(Log-rank $\chi^2 = 4.285, P = 0.038$);miR-802 高表达组生存曲线优于低表达组(Log-rank $\chi^2 = 9.424, P = 0.002$);TNM 分期早期组生存曲线优于晚期组(Log-rank $\chi^2 = 8.706, P = 0.003$)。Cox 回归分析结果显示,血清 lncRNA MIR155HG 水平升高、TNM 分期 III + IV 期是 GC 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),血清 miR-802 水平升高是 GC 患者死亡的保护因素($P < 0.05$)。**结论** GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,miR-802 水平降低,且二者联合预测 GC 淋巴结转移具有一定价值,可作为 GC 淋巴结转移、预后的预测指标。

关键词:长链非编码 RNA MIR155HG; 微小 RNA-802; 胃癌; 淋巴结转移; 预后

中图法分类号:R735.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1062-08

Predictive value of combined detection of serum lncRNA MIR155HG and miR-802 for lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer*

LIU Ruili¹, HAO Weina¹, JIA Minlei¹, LI Shen², LI Lanjun^{1△}

1. Department of Emergency Trauma Surgery; 2. Department of General Surgery,

Handan First Hospital, Hebei, Handan 056000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of combined detection of serum long non coding

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20251298)。

作者简介:刘瑞丽,女,副主任医师,主要从事普外科、急创外科方向的研究。△ 通信作者,E-mail:r44qau@163.com。

引用格式:刘瑞丽,郝维纳,贾旻蕾,等.血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 联合检测对胃癌淋巴结转移及预后的预测价值[J].检验医学与临床,2026,23(8):1062-1069.

RNA (lncRNA) MIR155HG and microRNA-802 (miR-802) for lymph node metastasis and prognosis in gastric cancer (GC). **Methods** A total of 106 patients with GC and 80 patients with benign gastric disease admitted to the Hospital from April 2019 to October 2021 were selected as the GC group and benign gastric disease group respectively, meanwhile, 82 healthy volunteers who underwent health examinations at the same hospital during the same period were selected as the control group. Baseline data of GC patients were collected. Based on pathological staging, GC patients were categorized into non-lymph node metastasis group (N_0) and lymph node metastasis group (N_{1-3}). According to the 3-year follow-up results, GC patients were divided into survival group and mortality group. Real-time fluorescent quantitative reverse transcription polymerase chain reaction was used to detect serum lncRNA MIR155HG and miR-802 levels in all subjects. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationship between serum lncRNA MIR155HG level and miR-802 level in GC patients. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to identify factors influencing lymph node metastasis in GC patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of serum lncRNA MIR155HG and miR-802 for lymph node metastasis in GC patients. Cox regression analysis was performed to identify factors affecting prognosis in GC patients. Kaplan-Meier survival curves were constructed to analyze the relationship between serum lncRNA MIR155HG, miR-802 levels and prognosis in GC patients. **Results** Compared with the control group, serum lncRNA MIR155HG levels were elevated and miR-802 levels were decreased in both the GC group and the benign gastric disease group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the benign gastric disease group, serum lncRNA MIR155HG levels were elevated and miR-802 levels were decreased in the GC group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis result revealed a negative correlation between serum lncRNA MIR155HG level and serum miR-802 level in GC patients ($r = -0.685, P < 0.05$). lncRNA MIR155HG and miR-802 share specific binding sites. Among 106 GC patients, 47 belonged to the non-lymph node metastasis group and 59 to the lymph node metastasis group. Compared with the non-lymph node metastasis group, serum lncRNA MIR155HG level increased in the lymph node metastasis group, and serum miR-802 level decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that elevated serum lncRNA MIR155HG level was a risk factor for lymph node metastasis in GC ($P < 0.05$), while elevated serum miR-802 level was a protective factor for lymph node metastasis ($P < 0.05$). ROC curve analysis results revealed that the areas under the curves (AUCs) of serum lncRNA MIR155HG, miR-802 alone and in combination for predicting lymph node metastasis were 0.864, 0.834 and 0.938 respectively, and the combined AUC of both indicators for predicting lymph node metastasis was significantly larger than that of serum lncRNA MIR155HG or miR-802 alone ($Z = 2.522, 3.290$, both $P < 0.05$). Three-year follow-up results revealed 75 patients in the survival group and 31 in the mortality group. Compared with the survival group, the mortality group exhibited a higher proportion of TNM stage III + IV disease, elevated serum lncRNA MIR155HG level and decreased serum miR-802 level, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis results revealed that the survival curve of the low-expression group of lncRNA MIR155HG was superior to that of the high-expression group (Log-rank $\chi^2 = 4.285, P = 0.038$); the survival curve of the high-expression group of miR-802 was superior to that of the low-expression group (Log-rank $\chi^2 = 9.424, P = 0.002$); the survival curve for the early TNM stage group was superior to that of the advanced stage group (Log-rank $\chi^2 = 8.706, P = 0.003$). Cox regression analysis results revealed that elevated serum lncRNA MIR155HG level and TNM stage III + IV were risk factors for mortality in GC patients ($P < 0.05$), while elevated serum miR-802 level was a protective factor for mortality ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum lncRNA MIR155HG level is increased in GC patients, while miR-802 level is decreased, and the combined prediction of both indicators demonstrates significant value in predicting lymph node metastasis in GC patients, serving as predictive indicators for lymph node metastasis and prognosis in GC.

Key words: long non coding RNA MIR155HG; microRNA-802; gastric cancer; lymph node metastasis; prognosis

胃癌(GC)是全球范围内第5大常见癌症,同时也是导致癌症死亡的第4大原因^[1-2]。在我国,GC的

发病率和病死率均位居第3,对公众健康造成重大威胁^[3]。尽管联合化疗在一定程度上延长了GC患者的

总生存期,但患者的预后依然不佳^[4]。因此,寻找能够预测患者临床结局的指标具有重要的临床价值^[5]。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 个核苷酸且不具备蛋白质编码能力的 RNA,在癌症的发病、发展和转移中起着关键作用^[6]。有研究显示,在淋巴瘤、白血病、神经胶质瘤、非小细胞肺癌、GC 等多种癌症中,lncRNA MIR155HG 的表达水平均上调,这种上调能促进肿瘤细胞的增殖、迁移及对化疗药物的耐药性^[7-8]。miR-802 在多种肿瘤组织和细胞中表达异常,其中在 GC 中其表达水平降低,原因是 miR-802 可通过靶向调节 RAB23 抑制 GC 的致癌作用^[9-10]。然而,目前尚缺乏 lncRNA MIR155HG 与 miR-802 在 GC 中的联合研究。因此,本研究通过检测 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 的水平,分析二者对 GC 淋巴结转移及预后的预测价值,以期为 GC 患者的预后预测提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2021 年 10 月本院收治的 106 例 GC 患者作为 GC 组、80 例良性胃病患者作为良性胃病组,另选择同期在本院通过健康体检测试的 82 例健康志愿者作为对照组。GC 组男 62 例、女 44 例,年龄 45~73 岁、平均(61.52±7.13)岁;良性胃病组男 50 例、女 30 例,年龄 47~72 岁、平均(61.37±7.26)岁;对照组男 41 例、女 41 例,年龄 45~75 岁、平均(61.83±7.56)岁。3 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者或其家属均知晓本研究并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2019-K-026)。

GC 组纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗规范(2018 年版)》^[11]中关于 GC 的相关诊断标准,且经术后病理诊断和胃镜活检确诊;(2)年龄>18 岁,且临床资料完整;(3)GC 初次确诊。GC 组排除标准:(1)伴其他恶性肿瘤;(2)伴 GC 前病变(如胃上皮内瘤变)、胃部炎症性肠病(如克罗恩病)以及其他可能影响研究结果的严重胃部疾病;(3)伴严重心、脑、肝、肾等主要脏器严重疾病;(4)在采集血液之前,曾进行过放疗或外科手术。

良性胃病组纳入标准:(1)经胃镜检查确诊为良

性胃病^[12],包括慢性胃炎、胃溃疡、胃息肉等;(2)年龄>18 岁,且具有完整临床资料。良性胃病组排除标准:(1)伴胃部恶性肿瘤或 GC 癌前病变,如高级别上皮内瘤变;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)伴严重心、脑、肝、肾等主要脏器严重疾病;(4)采血前曾接受过胃部手术。

对照组纳入标准:(1)经本院健康体检确认心、肺、肝、肾等重要脏器功能及血常规、生化指标均无异常;(2)无胃部疾病症状及病史,且经胃镜检查确认胃部黏膜基本正常;(3)年龄>18 岁,且具有完整临床资料。对照组排除标准:(1)有胃部疾病(如胃炎、溃疡、息肉等)或任何恶性肿瘤病史;(2)存在严重系统性疾病或慢性感染性疾病;(3)采血前近期有重大外伤史或手术史。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集 GC 患者的基线资料,包括肿瘤最大径($<4\text{ cm}$, $\geq 4\text{ cm}$)、TNM 分期^[13](I+II 期, III+IV 期)、分化程度^[14](中/高分化,低分化)等。

1.2.2 血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平检测 采集患者入院次日、健康志愿者体检当天空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后,以 3 000 r/min(半径:10 cm)离心 10 min,取上清液,并将其置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的环境中保存待测。使用 TRIzol 法从血清样品中分离并提取总 RNA,利用上海生工生物技术有限公司的反转录试剂盒(编号:EZB-miRT4-S)将 RNA 反转录成互补 DNA(cDNA)。基于 SYBR Green 法在实时荧光定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)仪器上测定血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 的表达水平。所有引物序列均由上海生工生物技术有限公司设计与合成,以 U6 为内参。反应体系(20 μL)包括:2 \times SYBR Green qPCR Master Mix 10 μL ,正向、反向引物(10 $\mu\text{mol/L}$)各 0.4 μL ,cDNA 模板 2 μL ,最后用无 RNase 水补足至 20 μL 。qRT-PCR 扩增程序设置如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火/延伸 45 s,共 40 个循环。为确保数据的可信度,试验重复进行 3 次,取 3 次平均值。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 的相对表达量。具体引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
lncRNA MIR155HG	GGCTCTAATGGTGGCACAAAC	ACAGCATACAGCCTACAGCA
miR-802	GGACCACCGCTCGCTCATCGCTAA	TCGCGTTACTATATGCCAAGCCCTAG
GAPDH	CCTGGTATGACAACGAATTTG	CAGTGAGGGTCTCTCTCTTCC
U6	ACCCATGGCGCCCAAATTGATTCCC	ATCGCTAGTCTGTTATTCCAAGTTG

1.2.3 生物信息学分析 通过生物信息学数据库(<https://guolab.wchscu.cn/lncRNASNP#!/>)对

lncRNA MIR155HG 与 miR-802 之间的结合位点进行预测。

1.2.4 淋巴结转移评估及分组 依据患者淋巴结转移的数量及 GC 的病理分期标准^[11],将 GC 患者分为无淋巴结转移组(N₀)和淋巴结转移组(N₁₋₃)。

1.2.5 预后随访及分组 采用电话或门诊的方式对 GC 患者进行为期 3 年的系统随访,至少 3 个月一次,随访的终点事件为全因死亡,随访截止时间为 2024 年 10 月。根据随访期间 GC 患者的生存情况,将其分为生存组和死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。采用 Pearson 相关分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平与血清 miR-802 水平的关联性。采用多因素 Logistic 回归分析 GC 淋巴结转移的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 对 GC 淋巴结转移的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。采用 Cox 回归分析影响 GC 患者预后的因素。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线分析 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平与预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GC 组、良性胃病组与对照组血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平比较 3 血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,GC 组、良性胃病组血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,血清 miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与良性胃病组比较,GC 组血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,血清 miR-802 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平与血清 miR-802 水平的关联性 Pearson 相关分析结果显示,GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平与血清

miR-802 水平呈负相关($r = -0.685, P < 0.05$)。

表 2 GC 组、良性胃病组与对照组患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	lncRNA MIR155HG	miR-802
对照组	82	1.05 ± 0.11	1.04 ± 0.11
良性胃病组	80	1.58 ± 0.16 ^a	0.71 ± 0.08 ^a
GC 组	106	2.13 ± 0.22 ^{ab}	0.49 ± 0.05 ^{ab}
<i>F</i>		889.568	1061.698
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与良性病变组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 lncRNA MIR155HG 与 miR-802 的靶向关系 经数据库查询,lncRNA MIR155HG 与 miR-802 存在特异性结合位点。见图 1。

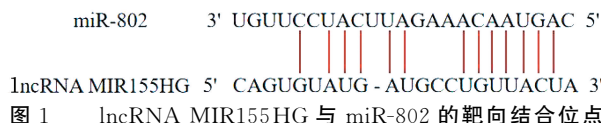


图 1 lncRNA MIR155HG 与 miR-802 的靶向结合位点

2.4 淋巴结转移组与无淋巴结转移组临床资料比较 106 例 GC 患者中,无淋巴结转移组有 47 例,淋巴结转移组有 59 例。与无淋巴结转移组比较,淋巴结转移组血清 lncRNA MIR155HG 水平显著升高,血清 miR-802 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但 2 组性别、年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、分化程度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 GC 淋巴结转移的影响因素 以 GC 患者淋巴结转移情况为因变量(有淋巴结转移 = 1,无淋巴结转移 = 0),以血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平为自变量(均为实测值),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 lncRNA MIR155HG 水平升高是 GC 淋巴结转移的危险因素($P < 0.05$),血清 miR-802 水平升高是 GC 淋巴结转移的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 淋巴结转移组与无淋巴结转移组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)		性别		肿瘤最大径(cm)	
		<60	≥60	男	女	<4	≥4
无淋巴结转移组	47	20(42.55)	27(57.45)	26(55.32)	21(44.68)	24(51.06)	23(48.94)
淋巴结转移组	59	18(30.51)	41(69.49)	36(61.02)	23(38.98)	22(37.29)	37(62.71)
χ^2/t		1.650		0.350		2.021	
<i>P</i>		0.199		0.554		0.155	

组别	<i>n</i>	TNM 分期		分化级别		lncRNA MIR155HG	miR-802
		I + II 期	III + IV 期	中/高分化	低分化		
无淋巴结转移组	47	32(68.09)	15(31.91)	26(55.32)	21(44.68)	1.98 ± 0.20	0.54 ± 0.08
淋巴结转移组	59	30(50.85)	29(49.15)	25(42.37)	34(57.63)	2.25 ± 0.23	0.45 ± 0.06
χ^2/t		3.202		1.756		-6.357	6.618
<i>P</i>		0.074		0.185		<0.001	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 GC 患者发生淋巴结转移的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
lncRNA MIR155HG	0.382	0.126	9.185	0.002	1.465	1.144~1.875
miR-802	-0.413	0.170	5.887	0.015	0.662	0.474~0.924
常数项	-4.681	0.842	32.883	<0.001	0.009	—

注：—表示无数据。

2.6 血清 lncRNA MIR155HG, miR-802 对 GC 淋巴结转移的预测价值 根据 2.5 中多因素 Logistic 回归分析结果进行拟合, 获得血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 联合预测模型: $\text{Logit}(P) = 0.382 \times X_{\text{lncRNA MIR155HG}} - 0.413 \times X_{\text{miR-802}} - 4.681$ 。以 GC 淋巴结转移情况(有淋巴结转移=1, 无淋巴结转移=0)为状态变量, 以 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 单独及联合预测模型为检验变量, 绘制 ROC 曲线。分析结果显示, 血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 单独及联合预测 GC 淋巴结转移的 AUC 分别为 0.864、0.834、0.938, 二者联合预测的 AUC 明

显大于血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 单独预测的 AUC($Z=2.522, 3.290$, 均 $P<0.05$)。见表 5。

2.7 不同预后 GC 患者的临床资料比较 所有 GC 患者均完成随访, 随访率为 100.00%。3 年随访结果显示, 生存组有 75 例, 死亡组有 31 例, 3 年总生存率为 70.75%。死亡组、生存组性别、年龄、肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移情况比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 与生存组比较, 死亡组 TNM 分期 III+IV 期占比及血清 lncRNA MIR155HG 水平升高, 血清 miR-802 水平降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 5 血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 对 GC 患者淋巴结转移预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数	P
lncRNA MIR155HG	77.97	85.11	2.12	0.864	0.783~0.922	0.631	0.012
miR-802	74.88	79.85	0.47	0.834	0.749~0.899	0.537	0.001
二者联合	84.75	89.36	0.28	0.938	0.874~0.976	0.741	<0.05

表 6 不同预后 GC 患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄(岁)		性别		肿瘤最大径(cm)		TNM 分期	
		<60	≥60	男	女	<4	≥4	I+II 期	III+IV 期
生存组	75	34(45.33)	41(54.67)	47(62.67)	28(37.33)	43(57.33)	32(42.67)	49(65.33)	26(34.67)
死亡组	31	12(38.71)	19(61.29)	15(48.39)	16(51.61)	22(70.97)	9(29.03)	13(41.94)	18(58.06)
χ^2/t		0.392		1.842		1.719		4.946	
P		0.531		0.175		0.190		0.026	

组别	n	分化程度		淋巴结转移		lncRNA MIR155HG	miR-802
		中/高分化	低分化	有	无		
生存组	75	40(53.33)	35(46.67)	38(50.67)	37(49.33)	2.02±0.21	0.52±0.06
死亡组	31	11(35.48)	20(64.52)	21(67.74)	10(32.26)	2.31±0.24	0.45±0.05
χ^2/t		2.799		2.591		-6.200	5.722
P		0.094		0.107		<0.001	<0.001

2.8 血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 及 TNM 分期与 GC 患者预后的关系 以所有 GC 患者血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 水平均值为临界值, 将 GC 患者分为 lncRNA MIR155HG 低表达组 (<2.13, 50 例)和高表达组 (≥2.13, 56 例)、miR-802 低表达组 (<0.49, 54 例)和高表达组 (≥0.49, 52 例); 根据 TNM 分期标准, 将 GC 患者分为早期组 (I+II 期, 62 例)与晚期组 (III+IV 期, 44 例)。lncRNA MIR155HG 低表达组 3 年总生存率为 80.00%(40/

50), 高于高表达组的 62.50%(35/56), 差异有统计学意义($P<0.05$); miR-802 低表达组 3 年总生存率为 57.41%(31/54), 低于高表达组的 84.62%(44/52), 差异有统计学意义($P<0.05$); TNM 分期早期组患者 3 年总生存率为 82.26%(51/62), 高于晚期组的 54.55%(24/44), 差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, lncRNA MIR155HG 低表达组生存曲线优于高表达组 (Log-rank $\chi^2=4.285, P=0.038$); miR-802 高表达组生存

曲线优于低表达组(Log-rank $\chi^2 = 9.424, P = 0.002$);TNM 分期早期组生存曲线优于晚期组(Log-rank $\chi^2 = 8.706, P = 0.003$)。见图 2~4。

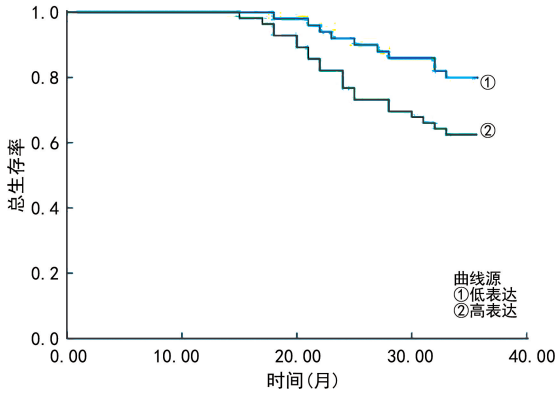


图 2 不同血清 lncRNA MIR155HG 表达水平与 GC 患者预后的关系

2.9 多因素 Cox 回归分析 GC 患者死亡的影响因素 以 GC 患者的预后情况(死亡=1,生存=0)和生存时间(t)为因变量,以血清 lncRNA MIR155HG(原值输入)、miR-802(原值输入)及 TNM 分期(Ⅲ+Ⅳ期=1,Ⅰ+Ⅱ期=0)为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,血清 lncRNA MIR155HG 水平升高、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期是 GC 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),血清 miR-802 水平升高是 GC 患者死亡

的保护因素($P < 0.05$)。见表 7。

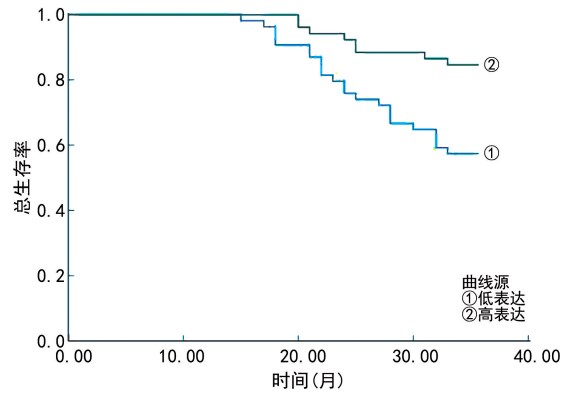


图 3 不同血清 miR-802 表达水平与 GC 患者预后的关系

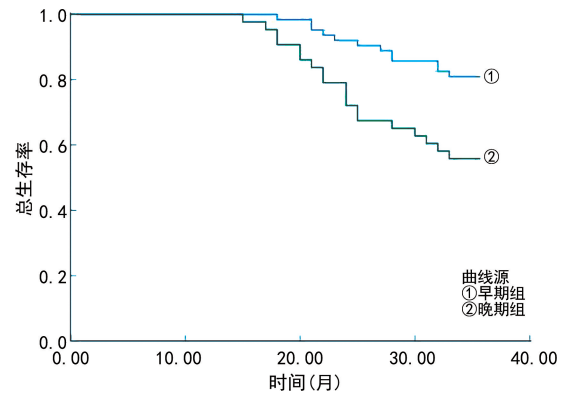


图 4 不同 TNM 分期与 GC 患者预后的关系

表 7 多因素 Cox 回归分析 GC 患者死亡的影响因素

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
lncRNA MIR155HG	0.947	0.268	12.497	<0.001	2.579	1.525~4.361
miR-802	-0.354	0.094	14.168	<0.001	0.702	0.584~0.844
TNM 分期	1.547	0.469	10.882	<0.001	4.697	1.874~11.780

3 讨 论

GC 在胃肠道恶性肿瘤中的发病率和病死率均居首位,对人们的健康和生命构成了严重威胁^[15-16]。研究发现,经过规范治疗后,早期 GC 3 年生存率可达 90%以上,进展期 GC 若未发生远处转移,3 年生存率为 40%~60%;若已出现远处转移,3 年生存率则较低,为 10%~30%^[17-18]。因此,为深入理解癌症进展机制并开发新的治疗策略,针对候选调控基因及其介导的转移机制研究,以及新型特异性生物标志物的筛选,已成为该领域的研究热点^[19]。

有证据表明,lncRNAs 通过调控细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭等生物学过程参与 GC 进展,其作用机制可能涉及特定信号通路的激活,其表达水平变化可反映相应信号通路的活性状态^[20]。有研究显示,lncRNA MIR155HG 的基因多态性位点(rs4143370、rs1893650 和 rs11911469)与中国汉族人群的 GC 风险存在关联^[21]。本研究结果显示,GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平上调,且与 GC 淋巴结转移及预后有关,与 ZOU 等^[22] 研究结果类似。机制为:

MIR155HG 可能通过激活 GC 细胞中的 NF- κ B 和 STAT3 信号通路,从而诱导 GC 细胞的异常增殖,并通过释放靶基因(如 SOX9、ZEB1)进一步激活上皮-间质转化通路,促使 GC 细胞失去上皮特性、获得迁移能力,最终增加淋巴结转移风险^[23]。本研究进一步分析发现,血清 lncRNA MIR155HG 低表达组 3 年总生存率高于高表达组,且 lncRNA MIR155HG 水平升高是 GC 患者死亡的危险因素。提示血清 lncRNA MIR155HG 可能作为一种辅助指标,用于预测 GC 患者预后。

miR-802 基因位于 21 号染色体,其前体可被加工成 2 个功能性成熟 miRNA,即 miR-802-3p 和 miR-802-5p^[24]。相关研究结果显示,miR-802 在多数肿瘤中均呈现异常表达,其作为抑癌基因,能够抑制肿瘤的发生与发展^[25]。本研究结果显示,GC 患者血清 miR-802 水平降低,且与 GC 淋巴结转移及预后有关;血清 miR-802 低表达组 3 年总生存率低于高表达组,且其水平升高是 GC 患者死亡的保护因素。与 GAO 等^[26] 研究结果类似。机制为:miR-802 过表达可通过

碱基互补配对,直接结合促癌基因的 3'-UTR 区域(如 VEGFA、CCNE1、BMI1),抑制这些基因的 mRNA 翻译或促进其降解,进而抑制 GC 细胞的异常增殖、迁移、侵袭,并促进细胞凋亡,在 GC 中发挥抑癌作用^[27-28],血清 miR-802 低表达可能与 GC 发展有关。

此外,本研究结果显示,GC 早期(I+II期)患者的 3 年总生存率显著高于晚期(III+IV期)患者,且多因素 Cox 回归分析结果进一步明确,TNM 分期(III+IV期)是 GC 患者死亡的危险因素。这与王志尚等^[29]研究结果一致。其生物学机制在于晚期肿瘤通常伴随更深层次的胃壁浸润、淋巴结转移乃至远处器官转移,从而导致治疗难度急剧增加且复发风险显著升高。血清 lncRNA MIR155HG 水平与 miR-802 水平呈显著负相关,且二者之间存在特异性结合位点,与数据库检索结果相符。表明 lncRNA MIR155HG 与 miR-802 存在靶向调节关系,lncRNA MIR155HG 通过靶向负调控 miR-802 参与 GC 的发展,lncRNA MIR155HG 可吸附 GC 中低表达的抑癌性 miRNA,导致被吸附的 miRNA 无法抑制其靶基因,进而激活下游促转移通路^[30-32]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA MIR155HG、miR-802 联合预测 GC 淋巴结转移的 AUC 高于各指标单独预测,表明二者联合对 GC 淋巴结转移具有更高预测价值,对 GC 患者的临床治疗具有重要意义。

综上所述,GC 患者血清 lncRNA MIR155HG 水平升高,miR-802 水平降低,二者均与 GC 淋巴结转移及预后有关,lncRNA MIR155HG 可能通过靶向负调控 miR-802 参与 GC 的发展,二者联合预测 GC 淋巴结转移、预后均有一定价值。然而,本研究仍存在一定不足,包括单一中心研究、样本量较小、随访年限较短等,后续研究将设计多中心试验、扩大样本量、延长随访年限,进一步对本研究结果进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘瑞丽:研究设计、论文撰写与修改;郝维纳:数据收集与统计分析;贾旻蕾、李慎:实验室检测与数据分析;李兰军:研究指导、论文审阅与修订。

参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1):1-9.
- [4] CHEN Z D, ZHANG P F, XI H Q, et al. Recent

advances in the diagnosis, staging, treatment, and prognosis of advanced gastric cancer: a literature review [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:744839.

- [5] SHAO Y F, TAO X P, LU R D, et al. Hsa_circ_0065149 is an indicator for early gastric cancer screening and prognosis prediction [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3):1475-1482.
- [6] XING C, SUN S G, YUE Z Q, et al. Role of lncRNA LUCAT1 in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111158.
- [7] REN X Y, HAN Y D, LIN Q. Long non-coding RNA MIR155HG knockdown suppresses cell proliferation, migration and invasion in NSCLC by upregulating TP53INP1 directly targeted by miR-155-3p and miR-155-5p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9):4822-4835.
- [8] LIN H, NI R X, LI D D, et al. LncRNA MIR155HG overexpression promotes proliferation, migration, and chemoresistance in gastric cancer cells [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(7):933-942.
- [9] FENG H L, LIU L L, XU L J, et al. MiR-802 suppresses colorectal cancer cell viability, migration and invasion by targeting RAN [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:2291-2300.
- [10] ZHANG X Y, MU J H, LIU L Y, et al. Upregulation of miR-802 suppresses gastric cancer oncogenicity via targeting RAB23 expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18):4071-4078.
- [11] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(3):118-144.
- [12] 姚国和, 林海, 孙小明, 等. 胃功能三项检验对慢性胃病变的临床诊断价值研究 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(8):91-93.
- [13] American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. Chicago: AJCC, 2017.
- [14] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2):182-188.
- [15] WONG M C, HUANG J J, CHAN P S F, et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980-2018 [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(7):e2118457.
- [16] GAO K, WU J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003-2015): a population-based study [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):1-5.

- [17] TAN Y K, FIELDING J W. Early diagnosis of early gastric cancer [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(8): 821-829.
- [18] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 264-279.
- [19] LI Z, LANG Z Q, WANG T, et al. LncRNA SNHG22 promotes gastric cancer progression by regulating the miR-101-3p/e2f2 axis [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(3): 347-360.
- [20] ZENG X M, XIAO J, BAI X, et al. Research progress on the circRNA/lncRNA-miRNA-mRNA axis in gastric cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 238: 154030.
- [21] ZOU W J, LI X, LI C, et al. Analysis of the relationship between MIR155HG variants and gastric cancer susceptibility [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 17.
- [22] ZOU Z S, LU H, ZHANG W L, et al. Association of miR-155 and MIR155HG polymorphisms with cancer risk: a Meta-analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(5): 1209-1218.
- [23] CHEN Y X, WANG J, HENG Y Q, et al. MIR-155HG promotes metastasis and cisplatin resistance of cervical cancer cells by regulating the miR-409-3p and ZEB1 axis [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 20541.
- [24] WANG X, LI D X, SUN L N, et al. Regulation of the small GTPase Ran by miR-802 modulates proliferation and metastasis in colorectal cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11): 1695-1706.
- [25] WU X H, LIU L, ZHANG H X. MiR-802 inhibits the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of cervical cancer by regulating BTF3 [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 1883-1891.
- [26] GAO T, ZOU M S, SHEN T C, et al. Dysfunction of miR-802 in tumors [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(11): e23989.
- [27] LIU Y, XU J Z, JIANG M, et al. CircRNA DONSON contributes to cisplatin resistance in gastric cancer cells by regulating miR-802/BMI1 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 261.
- [28] KOVALEVA O V, PODLESNAYA P A, KUDINOVA E S, et al. Clinical significance of epigenetic factors in the development of tumor cell resistance to the cytotoxic activity of macrophages [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2025, 178(5): 626-630.
- [29] 王志尚, 薛兰辉, 王佳. 不同 TNM 分期结直肠癌患者血清 MMP7、APE1 及 CA-242 表达差异及其与预后的相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(1): 65-69.
- [30] GOLOVINA E, KOKAVEC J, KAZANTSEV D, et al. Deficiency of miR-155 in leukemic B-cells results in cell cycle arrest and deregulation of MIR155HG/TP53INP1/CDKN1A/CCND1 network [J]. *Arch Med Res*, 2025, 56(3): 103124.
- [31] QUAN Y, ZHOU M C, LI J H, et al. The m6A methyltransferase RBM15 affects tumor cell stemness and progression of cervical cancer by regulating the stability of lncRNA HEIH [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 436(2): 113924.
- [32] 贺敬扬, 李恩泽, 于鹏程, 等. 早期胃癌淋巴结转移与预后影响因素分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(9): 1093-1099.

(收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-11-17)
(编辑: 李菲菲 陈秋莲)

(上接第 1061 页)

- [25] 王佳, 孟文格, 刘红娟, 等. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清 NGAL、PCT 水平与肾功能转归相关性的研究 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(5): 371-376.
- [26] 张兆怡, 王驰, 常青, 等. 血清 NGAL、 β 2-MG 与 IgA 肾病病理分级及预后的相关性 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(4): 554-558.
- [27] 张德保, 杨爱祥, 夏菲, 等. 血清 NGAL、尿液 KIM-1 及外周血 NLR、RDW 联合检测对脓毒症发生急性肾损伤的预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 956-961.
- [28] GHOSH-SWABY O R, GOODMAN S G, LEITER L A, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in People with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and Meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 418-435.

(收稿日期: 2025-06-12 修回日期: 2025-11-01)
(编辑: 李菲菲 王明丰)