

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.003

❖ 基础研究 ❖

# 血清 miR-1228-3p 和 miR-369-3p 水平与非小细胞肺癌患者预后的关系

袁亚迪<sup>1</sup>, 张海涛<sup>2</sup>, 王乐朋<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 文璐<sup>3</sup>, 刘玉<sup>4</sup>

(1. 都江堰市人民医院呼吸内科, 四川 都江堰 611830; 2. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院呼吸与危重症医学科监护病区, 新疆 库尔勒 841000; 3. 彭州市人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 彭州 611930; 4. 四川大学华西医院肿瘤科, 四川 成都 610041)

**【摘要】目的:** 分析血清 miR-1228-3p 和 miR-369-3p 水平与非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者预后的关系。**方法:** 比较 106 例 NSCLC 患者 (恶性组) 和 40 例肺部良性病变者 (良性组) 的基线资料、血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 及鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag), RT-qPCR 法测定 miR-1228-3p、miR-369-3p, 分析其与病理参数关系, 对比存活组、死亡组患者入院时各血清指标并分析预测价值。**结果:** 恶性组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平均高于良性组 ( $P < 0.05$ ), 两组基线资料及 SCC-Ag 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); NSCLC 中, miR-1228-3p 表达水平与病理类型、肿瘤分期、肿瘤大小、有无远处转移有关 ( $P < 0.05$ ), miR-369-3p 表达水平与肿瘤分期、有无远处转移有关 ( $P < 0.05$ ); 死亡组患者入院时血清 CEA、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平高于存活组 ( $P < 0.05$ ); ROC 曲线显示, miR-1228-3p、miR-369-3p 预测 NSCLC 患者预后的曲线下面积 (AUC) 优于 CEA、CYFRA21-1。**结论:** NSCLC 患者血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 呈高表达, 且其与病理、预后密切相关。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; miR-1228-3p; miR-369-3p; 血清; 预后

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A

## Relationship between serum miR-1228-3p and miR-369-3p levels and prognosis of patients with non-small cell lung cancer

YUAN Ya-di<sup>1</sup>, ZHANG Hai-tao<sup>2</sup>, WANG Le-peng<sup>1</sup>, LI Li<sup>1</sup>, WEN Lu<sup>3</sup>, LIU Yu<sup>4</sup>

(1. Department of Respiratory Medicine, Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan 611830, Sichuan; 2. Intensive Care Unit, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Bayingoleng Mongolian Autonomous Prefecture People's Hospital, Korla 841000, Xinjiang; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Pengzhou People's Hospital, Pengzhou 611930, Sichuan; 4. Department of Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the relationship between serum miR-1228-3p and miR-369-3p levels and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** The baseline data, serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), and squamous epithelial cell carcinoma antigen (SCC-Ag) in 106 patients with NSCLC (malignant group) and 40 patients with benign pulmonary lesions (benign group) were compared. The levels of miR-1228-3p and miR-369-3p were determined by RT-qPCR, and their relationship with pathological parameters was analyzed. Serum indicators in the survival group and the death group at admission were compared, and predictive value of these indicators was analyzed. **Results:** The levels of serum CEA, CA125, CYFRA21-1, miR-1228-3p and miR-369-3p in malignant group were all significantly higher than those in benign group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in baseline data and SCC-Ag level between the two groups ( $P > 0.05$ ). In NSCLC, expression level of miR-1228-3p was related to pathological type, tumor stage, tumor size and distant metastasis, while expression level of miR-369-3p was related to tumor stage and distant metastasis ( $P < 0.05$ ). At admission, levels of serum CEA, CYFRA21-1, miR-1228-3p and miR-369-3p in death group were higher than those in survival group ( $P < 0.05$ ). ROC curves showed that area under the curve (AUC) of miR-1228-3p and miR-369-3p was better than that of CEA and CYFRA21-1 in predicting prognosis of NSCLC patients. **Conclusion:** Serum miR-1228-3p and miR-369-3p are highly expressed in patients with NSCLC, and they are closely related to pathology and prognosis.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; MiR-1228-3p; MiR-369-3p; Serum; Prognosis

基金项目: 四川省成都市医学科研课题 (2021372)

作者简介: 袁亚迪 (1988 -), 男, 主治医师。E-mail: yuan1811d@163.com

肺癌按组织病理学可分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 占肺癌的 75%, NSCLC 包括腺癌、鳞癌、大细胞癌与腺癌混杂亚型等<sup>[1]</sup>, 尽管肺癌的靶向治疗等新治疗方案取得了重大进展, 但仍有 70% 肺癌患者在确诊时处于晚期或已发生远处转移, 因而寻找新的治疗靶标及预后生物标志物迫在眉睫<sup>[2]</sup>。微小 RNA (micro RNA, miRNA) 为一种长度约 21 ~ 25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 成熟的 miRNA 为一段有发夹结构的单链 RNA 前体剪切后形成, miRNAs 为涉及基因转录后调控的非编码 RNA 片段, 存在多种形式, 可调控 RNA 降解、抑制翻译起始过程, 对靶基因发挥负性调控作用, miRNAs 在生物体中参与细胞分化、增殖及凋亡等生物过程<sup>[3]</sup>。miR-1228-3p、miR-369-3p 作为重要的 miRNA, 可促进癌细胞的增殖、侵袭和迁移, 与乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌等多种癌症密切相关<sup>[4]</sup>, 但关于血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 与 NSCLC 的关系及其预后的预测价值报道甚少, 本研究拟探讨血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 与 NSCLC 患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 5 月至 2019 年 5 月都江堰市人民医院收治的 NSCLC 患者 106 例, 记为恶性组, 纳入标准: (1) 符合 NSCLC 诊断标准<sup>[5]</sup>, 均经手术确定病理类型为腺癌及鳞癌, 且收集血液标本前无化疗史或放疗史; (2) 肿瘤淋巴结转移分期 (tumor node metastasis classification, TNM) 为 II ~ IV 期; (3) 完成 1 年的随访, 生存资料完整可供分析。排除标准: (1) 合并其他部位恶性肿瘤或既往有恶性肿瘤史; (2) 收集血液标本前有肺部手术史或放疗史; (3) 临床资料不完整, 未满足 1 年随访即脱落者。另将同期入院的肺部良性病变者 40 例纳入良性组, 患者临床资料收集、标本采集均获得其知情同意。恶性组中, 病理类型: 腺癌 56 例, 鳞癌 50 例; 分化程度: 低分化 38 例, 中分化 40 例, 高分化 28 例; TNM 分期: II 期 36 例, III 期 36 例, IV 期 34 例; 临床分期: II ~ IV 期, I 期 10 例, II 期 29 例, III 期 34 例, IV 期 33 例。良性组中, 慢性肺炎 21 例, 支气管肺炎 11 例, 肺结节 5 例, 肺气肿 3 例, 均经肺部影像学及病原体检测等确诊。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平的测定 (1)

血样采集: 抽取入组对象 6 mL 外周血送外检, 以 miRNA 快速提取试剂盒 (Hai Gene 公司) 提取总 miRNA, 并应用 NanoDrop 进行 RNA 定量与质检; (2) 应用加尾法逆转录 miRNA 为 cDNA, 首先以 polyA 聚合酶将 polyA 尾添加至 0.5  $\mu\text{g}$  总 RNA 中, 后以 M-MLV cDNA 第一链逆转录试剂盒 (盛科博源) 将 miRNA 逆转录为 cDNA; (3) 实时荧光定量 PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-qPCR): 应用 miR-1228-3p、miR-369-3p SYBR Green miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒 (上海联迈生物, 货号: LM0005) 于 ABI 7500 仪器上进行 PCR 反应, 实验重复 3 次。方法: 将逆转录得到的 1  $\mu\text{L}$  cDNA 加入至含 10  $\mu\text{L}$  2  $\times$  SYBR mix 与 0.2  $\mu\text{mol/L}$  正向引物及反向引物的 20  $\mu\text{L}$  qPCR mix 中。U6 上游引物为 5' -CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 下游引物 5' -AACGCTTCACGAATTTGCGT-3', 扩增片段长度 89 bp, miR-1228-3p 上游引物为 5' -TCAGTGCATCAGAACTTTGT-3', 扩增片段长度 125 bp, 下游引物为 5' -GCCAGCACAGAATTAATACGAC-3'; miR-369-3p 上游引物为 5' -CTTGACATGATTAGCTGGCATGATT-3', 下游引物为 5' -CCTGTGCAATATGCCGTGTAGA-3', 扩增片段长度 174 bp。PCR 于 ABI 7500 实时 PCR 系统中进行, 预变性 95  $^{\circ}\text{C}$  10 min, 95  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 55  $^{\circ}\text{C}$  20 s (40 个循环), 60  $^{\circ}\text{C}$  1 min (1 个循环)。将所有样品以人 U6 基因表达量为内参, 对 RT-qPCR 产物的细胞拷贝数进行标准化 (目标 miRNA  $\Delta\Delta\text{Ct}$  值 = 目标 miRNA 的 Ct 值 - 同一样本外参 Ct 值),  $\Delta\Delta\text{Ct}$  = 实验组  $\Delta\text{Ct}$  - 对照组  $\Delta\text{Ct}$ , 应用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算相对表达量, 所有反应均进行 3 次后计算相对表达水平。

表 1 两组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男性	女性	年龄 (岁)	吸烟史	饮酒史	家族史
恶性组 ( $n=106$ )	65 (61.32)	41 (38.68)	55.41 $\pm$ 5.63	26 (24.53)	19 (17.92)	13 (12.26)
良性组 ( $n=40$ )	26 (65.00)	14 (35.00)	55.68 $\pm$ 5.54	11 (27.50)	7 (17.50)	6 (15.00)
$\chi^2/t$ 值	0.167	0.260	0.136	0.004	0.192	
$P$ 值	0.682	0.796	0.713	0.952	0.661	

1.2.2 资料收集 收集 NSCLC 患者临床资料, 包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤分化程度、肿瘤分期、肿瘤大小、有无远处转移等, 分析 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平与 NSCLC 患者临床病理参数的关系。同时记录入院时血清肿瘤标志物 [癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、鳞状上皮细胞癌抗原 (SCC-Ag)], 采用化学发光法检测血清 CEA、CA125、YFRA21-1、SCC-Ag, 参考范围: CEA 0 ~ 5.0  $\mu\text{g/L}$ ,

CA125 0 ~ 25.0 U/mL, CYFRA21-1 0 ~ 3.3 ng/mL, SCC-Ag 0 ~ 1.5  $\mu$ g/L。分析 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平对 NSCLC 患者预后的预测价值。

1.2.3 随访及预后分析 经电话、邮寄、复查等方式进行随访,末次随访时间为 2019 年 12 月 1 日,每 3 个月随访 1 次,对有症状者予以相应检查,随访期间复查(如病史询问、体格检查、胸部 CT 等),记录其预后情况。依据随访 1 年内预后情况将其分为存活组、死亡组,比较两组入院时血清肿瘤标志物并分析预测价值。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计数资料以  $[n(\%)]$  形式表示,组间比较采取  $\chi^2$  检验;计量

资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较行独立样本  $t$  检验、单因素方差分析及 LSD- $t$  检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清肿瘤标志物对预后的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清肿瘤标志物及 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平比较

恶性组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平均高于良性组( $P < 0.05$ );两组 SCC-Ag 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组血清肿瘤标志物及 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

组别	CEA(ng/mL)	CA125(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	SCC-Ag(ng/mL)	miR-1228-3p	miR-369-3p
恶性组( $n=106$ )	23.48 $\pm$ 2.43	26.79 $\pm$ 2.53	3.56 $\pm$ 0.37	1.72 $\pm$ 0.19	2.01 $\pm$ 0.24	1.89 $\pm$ 0.21
良性组( $n=40$ )	15.41 $\pm$ 1.46	17.89 $\pm$ 1.84	1.86 $\pm$ 0.24	1.69 $\pm$ 0.14	1.12 $\pm$ 0.13	1.03 $\pm$ 0.12
$t$ 值	19.681	20.296	26.966	0.863	22.223	24.407
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.390	<0.001	<0.001

### 2.2 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平与 NSCLC 患者病理参数的关系

NSCLC 中,腺癌患者 miR-1228-3p 表达水平高于鳞癌,肿瘤分期 IV 期患者 miR-1228-3p、miR-369-3p 表达水平高于肿瘤分期 II ~ III 期者,肿瘤大小  $\geq 3$  cm 者 miR-1228-3p 表达水平高于肿瘤大小  $< 3$  cm

者,有远处转移者 miR-1228-3p、miR-369-3p 表达水平高于无远处转移者( $P < 0.05$ )。不同性别、年龄、吸烟史、肿瘤分化程度患者 miR-1228-3p、miR-369-3p 表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平与 NSCLC 患者病理参数的关系  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

病理参数	例数	miR-1228-3p	$t/F$ 值	$P$ 值	miR-369-3p	$t/F$ 值	$P$ 值
性别			1.698	0.092		1.583	0.116
男	65(61.32)	1.98 $\pm$ 0.24			1.85 $\pm$ 0.19		
女	41(38.68)	2.06 $\pm$ 0.23			1.91 $\pm$ 0.19		
年龄(岁)			1.404	0.163		1.354	0.179
<60	55(51.89)	2.00 $\pm$ 0.21			1.92 $\pm$ 0.19		
$\geq 60$	51(48.11)	2.06 $\pm$ 0.23			1.87 $\pm$ 0.19		
吸烟史			1.824	0.071		1.544	0.126
有	54(50.94)	2.04 $\pm$ 0.24			1.84 $\pm$ 0.19		
无	52(49.06)	1.96 $\pm$ 0.21			1.90 $\pm$ 0.21		
病理类型			8.898	<0.001		1.791	0.076
腺癌	56(52.83)	2.11 $\pm$ 0.23			1.92 $\pm$ 0.21		
鳞癌	50(47.17)	1.75 $\pm$ 0.18			1.85 $\pm$ 0.19		
肿瘤分化程度			1.559	0.215		2.002	0.140
低分化	40(37.74)	2.08 $\pm$ 0.24			1.94 $\pm$ 0.21		
中分化	32(30.19)	2.03 $\pm$ 0.25			1.88 $\pm$ 0.19		
高分化	34(32.07)	1.98 $\pm$ 0.24			1.85 $\pm$ 0.19		
肿瘤分期			7.202	<0.001		2.091	0.039
II ~ III 期	78(73.58)	1.78 $\pm$ 0.19			1.84 $\pm$ 0.19		
IV 期	28(26.42)	2.09 $\pm$ 0.21			1.93 $\pm$ 0.21		
肿瘤大小(cm)			5.126	<0.001		1.497	0.137
<3	63(59.43)	1.85 $\pm$ 0.19			1.85 $\pm$ 0.19		
$\geq 3$	43(40.57)	2.06 $\pm$ 0.23			1.91 $\pm$ 0.22		
远处转移			4.515	<0.001		3.695	<0.001
有	65(61.32)	2.08 $\pm$ 0.24			1.96 $\pm$ 0.19		
无	41(38.68)	1.88 $\pm$ 0.19			1.82 $\pm$ 0.19		

### 2.3 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平与 NSCLC 患者预后的关系

106 例患者获得 1 年随访, 20 例在随访 1 年内死亡, 死亡率为 18.87% (20/106)。死亡组患者入

院时血清 CEA、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平高于存活组 ( $P < 0.05$ ); 两组 CA125、SCC-Ag 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平与 NSCLC 患者预后的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CYFRA21-1 (ng/mL)	SCC-Ag (ng/mL)	miR-1228-3p	miR-369-3p
死亡组 ( $n = 20$ )	24.13 ± 2.46	26.83 ± 2.73	3.68 ± 0.45	1.78 ± 0.19	2.04 ± 0.21	1.91 ± 0.19
存活组 ( $n = 86$ )	18.96 ± 1.97	26.62 ± 2.76	3.18 ± 0.34	1.70 ± 0.18	1.78 ± 0.18	1.42 ± 0.16
<i>t</i> 值	10.070	0.307	5.555	1.772	5.636	11.899
<i>P</i> 值	<0.001	0.759	<0.001	0.079	<0.001	<0.001

### 2.4 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平对 NSCLC 患者预后的预测价值

NSCLC 患者预后的曲线下面积优于 CEA、CYFRA21-1。见表 5 及图 1。

ROC 曲线显示, miR-1228-3p、miR-369-3p 预测

表 5 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平对 NSCLC 患者预后的预测价值

指标	敏感度	特异度	最佳界值	曲线下面积	标准误	<i>P</i> 值	95% CI
CEA (ng/mL)	0.79	0.78	23.10	0.785	0.049	<0.001	0.689 ~ 0.880
CYFRA21-1 (ng/mL)	0.76	0.77	3.42	0.719	0.068	0.002	0.586 ~ 0.851
miR-1228-3p	0.79	0.80	1.93	0.810	0.044	<0.001	0.725 ~ 0.896
miR-369-3	0.81	0.70	1.89	0.825	0.046	<0.001	0.734 ~ 0.916

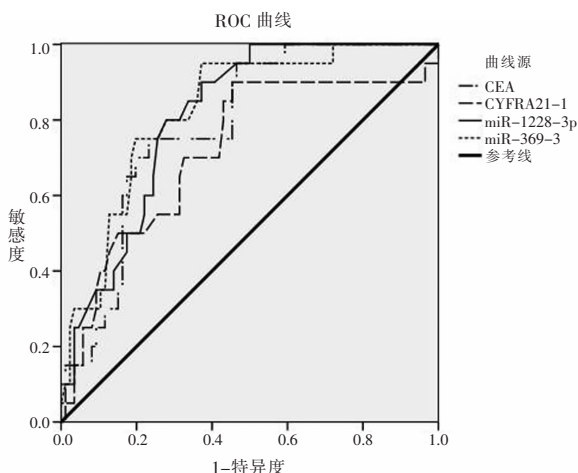


图 1 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平对 NSCLC 患者预后的预测价值

### 3 讨论

肺癌无典型临床表现, 被确诊时多处于晚期, 患者 5 年生存率低于 20%, 目前肺癌的诊断主要采用 CT、血清肿瘤标志物检测、痰细胞学检查等无创检查手段, 但 CT 检查有费用高、电离辐射、假阳性率高等缺点, 因而寻找相对无创、更安全及敏感性与特异性更高的标志物对 NSCLC 的诊断尤为重要<sup>[6]</sup>。miRNAs 除在细胞内发挥作用外, 也存在于体液中, 以从裂解细胞中被动释放、经囊泡的主动释放、以非囊泡形式主动分泌三种方式产生, miRNAs 与 mRNA 进行碱基配对在各种生物过程如炎症、DNA 修复、氧化应激反应、细胞生长与凋亡、基因表达与转录后

调控等方面发挥作用<sup>[7]</sup>。miR-1228-3p、miR-369-3p 是近年来发现的、参与多种疾病过程的重要 miRNA。

本研究显示, 恶性组血清 CEA、CA125、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平高于良性组, 相比于肺部良性病变, NSCLC 患者血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平呈高表达。miR-1228-3p 位于 12 号染色体的 LRP1 基因内, 此基因主要涉及细胞代谢与细胞结构, 也是维持细胞存活的关键组成部分。薛唯潇<sup>[8]</sup>研究表明, miR-1228-3p 对 NSCLC 的早期诊断有重要意义, miR-1228-3p 高表达的 NSCLC 患者中位生存期更短, miR-1228-3p 高表达是 NSCLC 患者生存期的危险因素, 说明 miR-1228-3p 可作为 NSCLC 诊断及预后评估的潜在标志物, 本研究结果与之一致。Ogawa 等<sup>[9]</sup>发现, miR-369-3p 可抑制结直肠癌细胞的增殖及侵袭能力, 通过敲低乳酸脱氢酶 A 的表达, 而导致乳酸、三磷酸腺苷产生及葡萄糖的摄取减弱, 减慢结直肠癌生长速度; Liu 等<sup>[10]</sup>发现, miR-369-3p 可通过自噬调节参与子宫内膜样腺癌病变发展。本研究也观察到, 恶性组 miR-369-3p 相对表达量高于良性组, 表明 miR-369-3p 在 NSCLC 发生发展中也有促进作用。第 13 届全国肺癌学术大会<sup>[11]</sup>也提出, 人高转移大细胞肺癌细胞株 L9981 中存在 miR-369-3p 过表达, 且 miR-369-3p 在 L9981 细胞中的表达可能与 L9981 细胞的迁移能力及侵袭能力有关, miR-369-3p 可能通过

WSB1 基因参与调节 L9981 的迁移与侵袭,而发挥调节 NSCLC 侵袭转移的作用,关于其机制可进一步进行研究。

miR-1228-3p、miR-369-3p 主要经与 mRNA 的 3'-UTR 区域结合而产生直接降解靶基因或抑制其翻译的效应,从而在转录后水平密切参与调控基因的表达<sup>[12]</sup>,本研究发现,NSCLC 中,病理类型、肿瘤分期、肿瘤大小、有无远处转移与患者 miR-1228-3p 表达水平有统计学差异,表明 miR-1228-3p、miR-369-3p 表达水平也与其病理进展有关,miR-1228-3p、miR-369-3p 可能推进 NSCLC 的发生发展,促进其恶化与转移,监测 miR-1228-3p、miR-369-3p 对 NSCLC 有一定诊断和评估价值。

血清肿瘤标志物,如 CEA、CYFRA21-1、SCC-Ag 等是诊断 NSCLC 的常见标志物,但在 NSCLC 患者诊断及预后评估中敏感度与特异度不高<sup>[13]</sup>。本研究中,死亡组患者入院时血清 CEA、CYFRA21-1、miR-1228-3p、miR-369-3p 水平高于存活组,ROC 曲线显示,miR-1228-3p、miR-369-3p 预测 NSCLC 患者预后的曲线下面积优于 CEA、CYFRA21-1,表明相比于传统血清肿瘤标志物,miR-1228-3p、miR-369-3p 预测 NSCLC 患者预后效果更有优势。miRNAs 对 30% 人类基因有负性调控作用,miRNAs 在生理条件下可调节各种生物途径,如细胞分裂、分化及凋亡等<sup>[14]</sup>,而 miR-1228-3p、miR-369-3p 分别为 miR-1228、miR-369 的成熟剪辑体之一,监测血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平可较好推断 NSCLC 进展情况及肿瘤预后风险<sup>[15]</sup>。因此 RT-PCR 检测 NSCLC 患者血清 miR-1228-3p、miR-369-3p 水平可作为一种可行的液体活检手段,用于评估 NSCLC 患者预后。

综上所述,miR-1228-3p、miR-369-3p 与 NSCLC 患者病理参数(病理类型、肿瘤分期、肿瘤大小、有无远处转移等)密切相关,可用于预测 NSCLC 预后,有望作为 NSCLC 管理的新型标志物。

#### 参考文献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015

[J]. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*, 2016, 66(2): 115 - 132.

- [2] 黄星星. ING4 抑制结肠癌 EMT 和转移的作用及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [3] Gacon J, Badacz R, Stepien E, *et al.* Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study [J]. *Kardiologia Polska*, 2018, 76(2): 362 - 369.
- [4] Pan W, Yu H, Zheng B, *et al.* Upregulation of MiR-369-3p suppresses cell migration and proliferation by targeting SOX4 in Hirschsprung's disease [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2017, 52(8): 1363 - 1370.
- [5] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中国抗癌协会放射治疗专业委员会, 等. 中国非小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020 版) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(8): 599 - 607.
- [6] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2017 [J]. *CA: A Cancer Journal of Clinicians*, 2017, 67(1): 7 - 30.
- [7] Cakmak HA, Coskunpinar E, Ikitimur B, *et al.* The prognostic value of circulating micro-RNAs in heart failure: preliminary results from a genome-wide expression study [J]. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 2015, 16(6): 431 - 437.
- [8] 薛唯潇. 非小细胞肺癌血清 miR-1228-3p 和 miR-181a-5p 的差异表达及其临床意义 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [9] Ogawa H, Wu X, Kawamoto K, *et al.* Micro-RNAs induce epigenetic reprogramming and suppress malignant phenotypes of human colon cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127119.
- [10] Liu P, Ma C, Wu Q, *et al.* MiR-369-3p participates in endometrioid adenocarcinoma via the regulation of autophagy [J]. *Cancer Cell International*, 2019, 19(1): 178.
- [11] 鲁为山, 邓益, 侯梅, 等. MiR-369-3p 和 miR-483-5p 调节 NSCLC 侵袭转移能力的研究 [C]. 第 13 届全国肺癌学术大会论文集, 2013: 309 - 311.
- [12] Wang J, Wang H, Liu A, *et al.* Lactate dehydrogenase A negatively regulated by miRNAs promotes aerobic glycolysis and is increased in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19456 - 19468.
- [13] 苏光建, 肖振州, 肖燕萍, 等. 血清 miR-223 的表达及联合 CEA、CYFRA21-1 对非小细胞肺癌的诊断价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(8): 857 - 861, 869.
- [14] 黄泽凯, 李少雷, 马媛媛, 等. MiR-148b-3p 在肺腺癌中的表达及其与患者预后的相关性 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(5): 306 - 311.
- [15] 张翼, 李甲振, 张岩, 等. miR-369 靶向调节 SOX4 表达对骨肉瘤细胞增殖和凋亡的调控作用 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(6): 939 - 942.

(收稿日期: 2021 - 03 - 30

修回日期: 2021 - 05 - 24)