

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.027

❖ 临床研究 ❖

# 胃癌组织中 miR-183、miR-675 表达水平及临床意义

赵春霞, 印洪林, 李杏娟, 陈柿矜

(南京医科大学附属明基医院病理科, 江苏 南京 210000)

**【摘要】目的:** 探讨胃癌组织中 miR-183、miR-675 表达水平及临床意义。**方法:** 选取 96 例接受手术切除的胃癌患者为研究对象, 采集胃癌组织与癌旁正常组织 (距癌组织边缘 > 3cm) 标本, 采用 qRT-PCR 法检测 miR-183、miR-675 的相对表达量; 分析 miR-183、miR-675 相对表达量与胃癌临床病理参数的关系, 并应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 比较 miR-183、miR-675 高表达组与低表达组总生存期 (OS)、无进展生存时间 (DFS) 差异。**结果:** 胃癌组织 miR-183、miR-675 相对表达量分别为 (2.47 ± 0.32)、(3.69 ± 0.27), 相比正常癌旁组织呈高表达, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。胃癌组织 miR-183、miR-675 表达与 TNM 分期、是否有远处转移、是否有淋巴结转移具有相关性 ( $P < 0.05$ ), 而与年龄、性别、肿瘤最大径、分化分级等无相关性 ( $P > 0.05$ )。Kaplan-Meier 分析显示, miR-183 高表达、miR-675 高表达胃癌患者 OS、DFS 分别短于 miR-183 低表达、miR-675 低表达胃癌患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** miR-183、miR-675 高表达与胃癌浸润、转移及生存期相关, 有助于病情和预后的判断。

**【关键词】** 胃肿瘤; 预后; 生存期; 微小 RNA; miR-183; miR-675

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A

## Expression levels and clinical significance of miR-183 and miR-675 in gastric cancer tissues

ZHAO Chun-xia, YIN Hong-lin, LI Xing-juan, CHEN Shi-jin

(Department of Pathology, Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the expression levels and clinical significance of microRNA-183 (miR-183) and miR-675 in gastric cancer tissues. **Methods:** 96 patients with gastric cancer who underwent surgical resection were selected as the research subjects. The gastric cancer tissues and adjacent normal tissues (> 3 cm from the edge of the cancer tissue) were collected. The relative expressions of miR-183 and miR-675 were detected by qRT-PCR. The relationship between the relative expression of miR-183 and miR-675 and clinicopathological parameters of gastric cancer was analyzed. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. The difference of overall survival (OS) and progression-free survival (DFS) between the high expression group and the low expression group of miR-183 and miR-675 was compared. **Results:** The relative expression levels of miR-183 and miR-675 in gastric cancer tissues were (2.47 ± 0.32) and (3.69 ± 0.27), respectively, which were higher than those in normal adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). The expressions of miR-183 and miR-675 in gastric cancer tissues were correlated with TNM staging, distant metastasis and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), but not with age, sex, tumor size, differentiation grade ( $P > 0.05$ ). Kaplan-Meier analysis showed that OS and DFS of gastric cancer patients with high expression of miR-183 and high expression of miR-675 were shorter than those of gastric cancer patients with low expression of miR-183 and low expression of miR-675, respectively, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The high expression of miR-183 and miR-675 is related to the invasion, metastasis and survival of gastric cancer, which is helpful to the judgment of the condition and prognosis.

**【Key words】** Gastric cancer; Prognosis; Survival period; MicroRNA; miR-183; miR-675

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤, 在全部恶性肿瘤中, 其发病率居于第五位, 死亡率居于第三位<sup>[1]</sup>。胃癌具有侵袭性高、易复发、预后差的特点, 其发生发展涉及多信号转导、多因素、多步骤过程<sup>[2]</sup>。微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 是一种约有 9 ~ 25 个核苷酸的内源性非编码 RNA, 在生物体内广泛存

在, 参与细胞增殖、分化、凋亡调控等多种生物学过程, 以及与多种肿瘤的发生发展。近年研究<sup>[3-4]</sup>发现, 肿瘤组织中普遍存在着 miRNA 的差异表达, 其与肿瘤的发生发展紧密关联, 其中 miR-183、miR-675 在乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌等多种肿瘤中高表达, 对于肿瘤的诊治及预后判断有重要作用<sup>[5-6]</sup>。

基金项目: 赵春霞 (1981 -), 女, 主治医师。E-mail: zhaochunxia15@163.com

作者简介: 印洪林。E-mail: gelin19781978@163.com

但目前关于 miR-183、miR-675 在胃癌中表达及其预后价值的研究报道尚少。本研究旨在探讨胃癌组织中 miR-183、miR-675 水平及其预后价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月南京医科大学附属明基医院收治接受手术切除的胃癌患者 96 例为研究对象。纳入标准:(1)经组织病理学证实为胃癌;(2)行标准胃癌根治术;(3)术前未接受任何新辅助治疗;(4)病理资料完整。排除标准:(1)合并严重肝肾疾病者;(2)伴其他类型恶性肿瘤者;(3)非胃癌相关性死亡者;(4)随访等数据缺失者。标本的获取符合医院伦理委员会规定,并得到批准,同时取得患者或家属的知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 qRT-PCR 法检测 miR-183、miR-675 的表达

收集患者胃癌组织与癌旁正常组织(距癌组织边缘 >3cm),利用 TRIzol 法进行总 RNA 的提取,采用分光光度计进行总 RNA 浓度及纯度的检测,按逆转录试剂盒(德国 Qiagen 公司)说明书进行反转录获得互补 DNA,置于 -20 ℃ 环境下保存。取总 RNA 2 μg,采用荧光定量 PCR 仪(德国 Qiagen 公司)进行实时荧光定量 PCR 检测。miR-183 上游引物序列:5'-CCCGGGCTTGTCTTTTGT-3',下游引物序列:5'-GAGTGGGTGGCTCACTCTTCTG-3';miR-675 上游引物序列:5'-TCCCTGAACCACTCCACTGC-3',下游引物序列:5'-GACAGTGATGGTCAGAGTGAAGC-3';反应条件:95 ℃ 预变性 30 s,95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,共 40 个循环。以 U6 作为内参,数据处理采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法,计算 miR-183、miR-675 的相对表达量。

1.2.2 分组 采用受试者工作特征曲线(ROC)确定 miR-183、miR-675 的临界值,当 miR-183 相对表达量为 1.89 和 miR-675 相对表达量为 3.12 时,此时约登指数最大。以 miR-183、miR-675 最佳临界点为 1.89 和 3.12,将 96 例患者分为 miR-183 低表达

(<1.89)组( $n=46$ )与 miR-183 高表达( $\geq 1.89$ )组( $n=50$ )和 miR-675 低表达(<3.12)组( $n=41$ )与 miR-675 高表达( $\geq 3.12$ )组( $n=55$ )。

1.2.3 随访及生存分析 患者随访均采用门诊结合电话的方式进行,术后两年内每 3 个月进行 1 次,两年以后每 6 个月进行 1 次,随访截止至 2021 年 12 月 31 日。总生存时间(OS)是指患者术后当天开始至患者死亡或者随访截止日期所经历的时间。无进展生存时间(DFS)定义为术后当天开始到局部复发/远处转移或死亡或随访截止日期所经历的时间。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS26.0 软件进行数据处理与分析。计量资料采取( $\bar{x} \pm s$ )进行表示,用成组  $t$  检验进行组间对比;计数资料采用 [ $n(\%)$ ]表示,分析比较行  $\chi^2$  检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行,用 Log-rank 检验进行生存差异分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 miR-183、miR-675 相对表达量比较

相比于癌旁正常组织,胃癌组织 miR-183、miR-675 均呈高表达,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 miR-183、miR-675 相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	miR-183	miR-675
胃癌组织( $n=96$ )	2.47 ± 0.32	3.69 ± 0.27
癌旁正常组织( $n=96$ )	1.10 ± 0.21	2.53 ± 0.20
$t$ 值	35.070	33.826
$P$ 值	<0.001	<0.001

### 2.2 胃癌组织中 miR-183、miR-675 表达与临床病理参数的关系

胃癌组织 miR-183、miR-675 表达与 TNM 分期、是否有远处转移、是否有淋巴结转移具有相关性( $P < 0.05$ ),而与年龄、性别、肿瘤最大径、分化分级等无相关性( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 胃癌组织 miR-183、miR-675 表达与临床病理参数的关系 [ $n(\%)$ ]

病理特征	miR-183		$\chi^2$ 值	$P$ 值	miR-675		$\chi^2$ 值	$P$ 值
	低表达( $n=46$ )	高表达( $n=50$ )			低表达( $n=41$ )	高表达( $n=55$ )		
年龄(岁)			0.996	0.318			1.322	0.250
<60( $n=45$ )	24(52.17)	21(42.00)			22(53.66)	23(41.82)		
$\geq 60$ ( $n=51$ )	22(47.83)	29(58.00)			19(46.34)	32(58.18)		
性别			0.766	0.381			1.493	0.222
男( $n=54$ )	28(60.87)	26(52.00)			26(63.41)	28(50.91)		
女( $n=42$ )	18(39.13)	24(48.00)			15(36.59)	27(49.09)		
肿瘤最大径(cm)			3.489	0.062			3.043	0.081
<5( $n=51$ )	29(63.04)	22(44.00)			26(63.41)	25(45.45)		
$\geq 5$ ( $n=45$ )	17(36.96)	28(56.00)			15(36.59)	30(54.55)		

续表 2

病理特征	miR-183				miR-675			
	低表达 (n = 46)	高表达 (n = 50)	$\chi^2$ 值	P 值	低表达 (n = 41)	高表达 (n = 55)	$\chi^2$ 值	P 值
TNM 分期			11.898	<0.001			12.838	<0.001
I ~ II (n = 43)	29 (63.04)	14 (28.00)			27 (65.85)	16 (29.09)		
III ~ IV (n = 53)	17 (36.96)	36 (72.00)			14 (34.15)	39 (70.91)		
分化分级			0.026	0.871			2.275	0.131
中、高 (n = 43)	21 (45.65)	22 (44.00)			22 (53.66)	21 (38.18)		
低 (n = 53)	25 (54.35)	28 (56.00)			19 (46.34)	34 (61.82)		
远处转移			7.256	0.007			4.657	0.031
有 (n = 22)	5 (10.87)	17 (34.00)			5 (12.20)	17 (30.91)		
无 (n = 74)	41 (89.13)	33 (66.00)			36 (87.80)	38 (69.09)		
淋巴结转移			6.147	0.013			10.237	<0.001
有 (n = 66)	26 (56.52)	40 (80.00)			21 (51.22)	45 (81.82)		
无 (n = 30)	20 (43.48)	10 (20.00)			20 (48.78)	10 (18.18)		

### 2.3 胃癌组织 miR-183、miR-675 表达与预后的关系

Kaplan-Meier 分析显示,miR-183 高表达胃癌患者 OS 为 (33.49 ± 4.82) 个月,DFS 为 (27.91 ± 4.78) 个月,低表达组患者 OS 为 (58.14 ± 5.36) 个月,DFS 为 (54.12 ± 5.17) 个月,两组组间比较,差

异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

miR-675 高表达胃癌患者 OS 为 (34.26 ± 4.79) 个月,DFS 为 (29.11 ± 5.06) 个月,低表达组患者 OS 为 (56.89 ± 5.13) 个月,DFS 为 (52.79 ± 4.87) 个月,两组组间比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1-图 4。

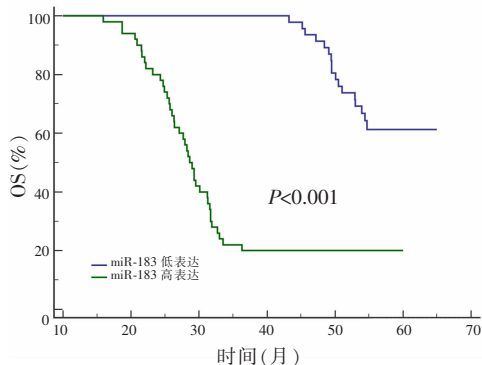


图 1 miR-183 高表达与低表达胃癌患者总生存曲线

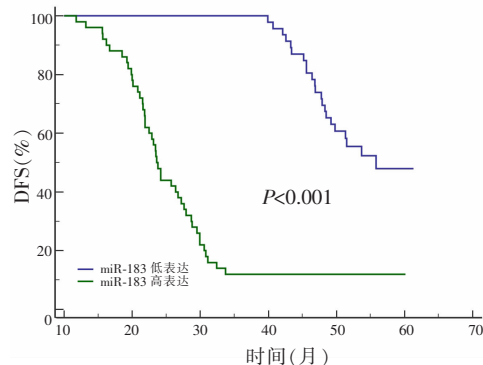


图 2 miR-183 高表达与低表达胃癌患者无进展生存曲线

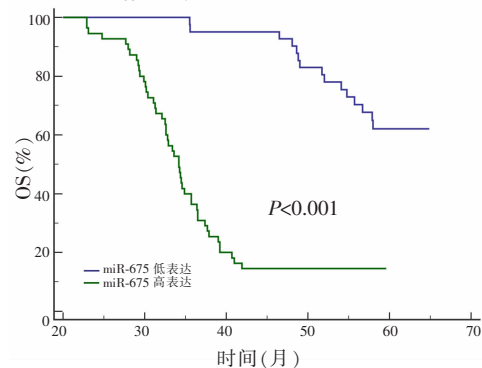


图 3 miR-675 高表达与低表达胃癌患者总生存曲线

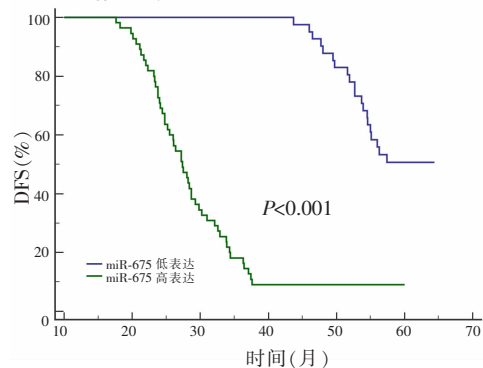


图 4 miR-675 高表达与低表达胃癌患者无进展生存曲线

### 3 讨论

尽管近年来胃癌的治疗手段得到了很大进步,特别是术前新辅助治疗技术及靶向治疗在临床的广泛应用,胃癌患者的生存期得到了改善,但胃癌的死

亡率仍较高,手术切除后仍易出现复发。为提高胃癌患者治疗效果和延长患者生存期,治疗新的靶点和策略研究势在必行,同时早期准确预测胃癌预后并指导个体临床治疗决策尤为关键。既往研究<sup>[7-8]</sup>显示,miRNA 在肿瘤的发生发展中有着至关重要的

作用,甚至有成为靶向治疗靶点的趋势。本研究结果表明,miR-183、miR-675 在胃癌组织中均呈高表达,具有预后预测价值。

miRNA 作为一种内源性非编码小 RNA,可能参与恶性肿瘤的发生、侵袭、转移等多种生物学行为,是肿瘤生物标志物和潜在靶点。近年研究<sup>[9]</sup>也揭示 miRNA 在胃肠道肿瘤中的表达谱,发现癌组织与癌旁组织表达谱存在差异。miR-183 是一种进化上保守的 miRNA 成员,参与脂肪前体细胞分化、成熟以及肿瘤发生过程。Li 等<sup>[10]</sup> 报道,miR-183 在肠型胃癌中表达上调。Gu 等<sup>[11]</sup> 认为,miR-183 可通过靶蛋白所介导的,其表达上调能够引起 LRIG1 mRNA 沉默,下调抑癌基因 LRIG1 及其蛋白表达,使得癌基因与抑癌基因平衡遭到破坏,引起细胞增殖失衡,从而促进肿瘤增殖。本研究结果显示,胃癌组织 miR-183 表达水平高于癌旁正常组织,且 miR-183 高表达胃癌患者 TNM 分期为 III + IV 期、远处转移及淋巴结转移比例均高于低表达组,提示 miR-183 可能参与了胃癌的发生发展,其检测有助于预测胃癌患者病情。

近年研究<sup>[12-14]</sup> 发现,miR-675 在食管癌、胃癌和肺癌中均存在异常表达。研究<sup>[15]</sup> 报道,食管癌组织中 miR-675 相对表达量高于癌旁正常组织,下调 miR-675 表达对食管癌细胞的增殖有抑制作用。还有研究<sup>[16]</sup> 显示,miR-675 能够通过激活 NF- $\kappa$ B 信号而促进肿瘤的发生发展。本研究中,96 例胃癌组织 miR-675 表达水平高于癌旁组织,提示 miR-675 可能作为一种癌基因在胃癌发生过程中扮演着重要角色。另外本研究发现,miR-675 高表达组 TNM 分期为 III + IV 期、远处转移及淋巴结转移比例均高于低表达组,进一步说明 miR-675 可能促进了胃癌的发生发展,可能成为胃癌治疗的靶点。本研究进一步探讨胃癌组织 miR-183、miR-675 表达与生存期的关系,探讨二者的预后预测价值。结果显示,miR-183、miR-675 高表达胃癌患者 OS、DFS,均分别短于 miR-183、miR-675 低表达胃癌患者,提示 miR-183、miR-675 高表达胃癌患者有着较差预后,对胃癌预后判定有参考价值。

综上,胃癌组织中 miR-183、miR-675 表达上调,其可能与胃癌的发生、侵袭转移和预后紧密关联,对胃癌预后判定有一定价值,并有望成为靶向治疗的潜在靶点。

## 参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394 - 424.

[2] 朱文劲,徐飞鹏,许庆文,等. Kruppel 样因子 4 和驱动蛋白家族 20A 在胃癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(9): 1658 - 1660.

[3] Guan GF, Zhang DJ, Wei LJ, et al. Overexpression of lncRNA H19/miR-675 promotes tumorigenesis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. International Journal of Medical Sciences, 2016, 13(12): 914 - 922.

[4] 苏显都,林明利,符步远,等. 胃癌组织微 RNA-539 和微 RNA-4317 表达及其与预后的关系[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(1): 53 - 56.

[5] 席俊峰,吕伟,张淑群,等. 黄芩素对 miR-183/Kif2a 介导乳腺癌细胞增殖和凋亡的机制研究[J]. 世界临床药物, 2020, 41(3): 183 - 189.

[6] Wang J, Zhang YL, Wei H, et al. The mir-675-5p regulates the progression and development of pancreatic cancer via the UBQLN1-ZEB1-mir200 axis[J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 24978 - 24987.

[7] 杨焕丽,贾泽博,梁晓萍,等. 胃癌患者血清 miR-22, miR-20a 的水平变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(31): 67 - 70.

[8] 朱海星,何新阳. ZNF139 通过抑制 miR-181a-5p 增加胃癌细胞耐药性的机制[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(11): 1403 - 1409.

[9] Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(30): 10432 - 10439.

[10] Li XH, Luo FJ, Li Q, et al. Identification of new aberrantly expressed miRNAs in intestinal-type gastric cancer and its clinical significance[J]. Oncology Reports, 2011, 26(6): 1431 - 1439.

[11] Gu W, Gao T, Jie S, et al. MicroRNA-183 inhibits apoptosis and promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting PDCD4[J]. International Journal of Clinical & Experimental Medicine, 2014, 7(9): 2519 - 2529.

[12] He D, Wang J, Zhang CF, et al. Down-regulation of miR-675-5p contributes to tumor progression and development by targeting pro-tumorigenic GPR55 in non-small cell lung cancer[J]. Molecular Cancer, 2015, 14(1): 73 - 86.

[13] Zhou YW, Zhang H, Duan CJ, et al. MiR-675-5p enhances tumorigenesis and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by targeting REPS2[J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 30730 - 30747.

[14] Liu G, Xiang T, Wu QF, et al. Long noncoding RNA H19-derived miR-675 enhances proliferation and invasion via RUNX1 in gastric cancer cells[J]. Oncology Research, 2016, 23(3): 99 - 107.

[15] 张倩,孙永红,文世民,等. miRNA-675-5p 与食管鳞癌上皮间质转化的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(4): 18 - 22.

[16] Feng Y, Yang C, Hu D, et al. MiR-675 promotes disease progression of non-small cell lung cancer via activating NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Cellular and molecular biology, 2017, 63(5): 7 - 10.

(收稿日期: 2022 - 06 - 02

修回日期: 2022 - 08 - 05)