

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.09.007

❖ 临床研究 ❖

外周血 miR-200C、miR-101 和 CA-724 联合检测对胃癌的诊断价值

邱天竹, 徐同鹏, 张皓

(南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210000)

【摘要】目的: 探讨外周血 miR-200C、miR-101 和糖类抗原-724 (CA-724) 联合检测对胃癌的诊断价值。**方法:** 选取 112 例高度疑似胃癌患者为研究对象, 根据病理检查结果分为胃癌组 ($n=69$) 和良性组 ($n=43$); 胃癌组患者再根据临床分期分为早期组 ($n=28$) 和晚期组 ($n=41$), 根据是否淋巴结转移分为转移组 ($n=43$) 和无转移组 ($n=26$)。比较各组患者 miR-200C、miR-101、CA-724 水平, 分析其对胃癌的诊断价值。**结果:** 胃癌组患者 miR-200C、miR-101 低于良性组, CA-724 高于良性组 ($P<0.05$); 早期组患者 miR-200C、miR-101 均高于晚期组 ($P<0.05$), CA-724 均低于晚期组 ($P<0.05$); 无转移组患者 miR-200C、miR-101 均高于转移组 ($P<0.05$), CA-724 低于转移组 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, miR-200C、miR-101、CA-724 单独及三者联合诊断胃癌曲线下面积 (AUC) 分别为 0.903、0.889、0.965、0.990, 三者联合检测诊断的价值高于各指标单独检测 ($P<0.05$)。**结论:** 外周血 miR-200C、miR-101 在胃癌患者血液中表达呈下降趋势, CA-724 则与之相反, 三者联合检测对胃癌诊断价值较高。

【关键词】 胃癌; miR-200C; miR-101; 糖类抗原-724; 诊断

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of combined detection of peripheral blood miR-200C, miR-101 and CA-724 on gastric cancer

QIU Tian-zhu, XU Tong-peng, ZHANG Hao

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To explore the diagnostic value of combined detection of peripheral blood miR-200C, miR-101 and carbohydrate antigen-724 (CA-724) on gastric cancer. **Methods:** The clinical data of 112 patients with highly suspected gastric cancer were retrospectively analyzed, and the patients were divided into gastric cancer group ($n=69$) and benign group ($n=43$) according to pathological examination result. Patients in the gastric cancer group were further divided into early group ($n=28$) and advanced group ($n=41$) based on clinical staging, and divided into metastatic group ($n=43$) and non metastatic group ($n=26$) based on whether lymph node metastasis occurred. The levels of miR-200C, miR-101 and CA-724 were compared between groups, and the clinical value of the above indicators alone and in combination in the diagnosis of gastric cancer was evaluated. **Results:** miR-200C and miR-101 in gastric cancer group were lower than those in benign group, and CA-724 was higher than that in benign group ($P<0.05$). miR-200C and miR-101 in early group were higher than those in advanced group, and CA-724 was lower than that in advanced group ($P<0.05$). miR-200C and miR-101 in non metastatic group were higher than those in metastatic group, and CA-724 was lower than that in metastatic group ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under curve (AUC) of miR-200C, miR-101, CA-724 alone and in combination in the diagnosis of gastric cancer were 0.903, 0.889, 0.965 and 0.990, respectively, and the combined diagnosis of the three was better than each indicator alone ($P<0.05$). **Conclusion:** Peripheral blood miR-200C and miR-101 show downward trends in the blood of patients with gastric cancer, while CA-724 shows the opposite trend. The combined detection of the three has higher diagnostic value for gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; miR-200C; miR-101; Carbohydrate antigen-724; Diagnosis

胃癌通常起源于胃黏膜上皮细胞, 早期可能出现的上腹不适、嗝气等症状与胃慢性疾病相似, 通常

见于 40 ~ 70 岁人群, 且多见于男性, 发病率在我国存在地域性差异^[1-2]。研究^[3]证实, 早期胃癌患者

基金项目: 江苏省基础研究计划(自然科学基金)面上项目(BK20211381)

作者简介: 邱天竹(1987-), 女, 博士, 副主任医师。E-mail: tianzhu_qiu@126.com

通讯作者: 张皓, 博士。E-mail: dndxzh@njmu.edu.cn

的 5 年生存率高于晚期胃癌患者。因此,尽早诊断胃癌,采取切实有效的治疗方案,是延长胃癌患者生存期的必要条件。胃镜检查属于侵入性检查,部分患者存在排斥心理,故探寻其他患者易于接受的检测方法对提升早期胃癌检出率有重要意义。与传统诊断方法相比,血清中的肿瘤分子标志物具备操作简单、易重复的优势,又因单一指标检测存在特异度或敏感度较低的问题,故临床多采用多指标联合检测予以诊断。微小 RNA (microRNA, miRNA) 属于小分子 RNA,可通过与靶 mRNA 结合来调控 mRNA 的翻译或降解来调控特定靶基因的表达^[4]。研究^[5-6]证实,miRNA 的失调与肿瘤细胞发展有关,且不同 miRNA 的表达可能存在差异。糖类抗原-724 (carbohydrate antigen-724, CA-724) 是一类高分子量的黏蛋白,可作为辅助诊断、鉴别消化道肿瘤的癌胚抗原^[7]。本研究旨在探讨 miR-200C、miR-101 和 CA-724 联合检测对胃癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2022 年 5 月南京医科大学第一附属医院收治的 112 例高度疑似胃癌的患者为研究对象,根据病理检查结果分为胃癌组 ($n = 69$) 和良性组 ($n = 43$)。胃癌组中男性 45 例,女性 24 例;年龄 (58.6 ± 5.3) 岁。良性组中男性 24 例,女性 19 例;年龄 (57.7 ± 5.9) 岁。本研究经伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意,两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准:(1)胃癌组患者经病理检查,符合胃癌诊断标准^[8];(2)良性组经病理诊断非胃癌;(3)临床资料完整者。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)存在放疗化疗治疗史者;(3)近 3 个月内存在激素、非甾体抗生素治疗史者;(4)合并血液系统疾病、全身感染性疾病、严重心肝肾疾病者;(5)合并胃底静脉曲张、肠道系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 miR-200C、miR-101、CA-724 水平检测 采集患者清晨空腹静脉外周血 6 mL,离心分离血清;采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 检测外周血 miR-200C、miR-101 表达水平;采用电化学发光法检测外周血 CA-724 水平,使用仪器为电化学发光分析仪及配套试剂盒。

1.2.2 胃癌组分组 根据胃癌组患者肿瘤 TMN 分期、淋巴结转移情况进行分组。将分期为 I、II 期的患者纳入早期组 ($n = 28$),分期为 III、IV 期的患者纳入晚期组 ($n = 41$);将无转移的患者纳入无转移组

($n = 26$),将存在淋巴结转移的患者纳入转移组 ($n = 43$)。

1.3 观察指标

(1)胃癌组与良性组、早期组和晚期组、无转移组和转移组患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平;(2)miR-200C、miR-101、CA-724 对胃癌的诊断价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 [n (%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;诊断价值采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组与良性组患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较

胃癌组患者血清 miR-200C、miR-101 水平低于良性组,CA-724 水平高于良性组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 胃癌组与良性组患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较 ($\bar{x} \pm s, U/mL$)

组别	miR-200C	miR-101	CA-724
胃癌组 ($n = 69$)	0.64 ± 0.17	0.72 ± 0.22	59.70 ± 13.25
良性组 ($n = 43$)	0.98 ± 0.19	1.22 ± 0.33	34.40 ± 6.37
t 值	9.837	9.624	11.693
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 不同肿瘤分期胃癌患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较

胃癌早期组患者外周血 miR-200C、miR-101 水平高于胃癌晚期组,CA-724 水平低于胃癌晚期组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同肿瘤分期胃癌患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较 ($\bar{x} \pm s, U/mL$)

组别	miR-200C	miR-101	CA-724
早期组 ($n = 28$)	0.73 ± 0.18	0.79 ± 0.23	47.42 ± 8.05
晚期组 ($n = 41$)	0.59 ± 0.13	0.67 ± 0.20	68.08 ± 8.80
t 值	3.753	2.302	9.908
P 值	< 0.001	0.024	< 0.001

2.3 不同淋巴结转移情况胃癌患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较

胃癌未转移组患者外周血 miR-200C、miR-101

水平高于转移组,CA-724 水平低于转移组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同淋巴结转移情况胃癌患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平比较($\bar{x} \pm s$, U/mL)

组别	miR-200C	miR-101	CA-724
未转移组($n=26$)	0.76 ± 0.15	0.82 ± 0.23	52.25 ± 10.26
转移组($n=43$)	0.57 ± 0.14	0.66 ± 0.19	64.20 ± 12.91
t 值	5.318	3.129	4.012
P 值	<0.001	0.003	<0.001

表 4 外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 对胃癌的诊断价值

指标	截断值(U/mL)	AUC 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
miR-200C	0.453	0.903	0.833 ~ 0.951	89.86	74.42	<0.05
miR-101	0.355	0.889	0.816 ~ 0.940	97.10	65.12	<0.05
CA-724	0.589	0.965	0.912 ~ 0.990	89.86	93.02	<0.05
三者联合诊断	0.379	0.990	0.949 ~ 1.000	97.10	93.02	<0.05

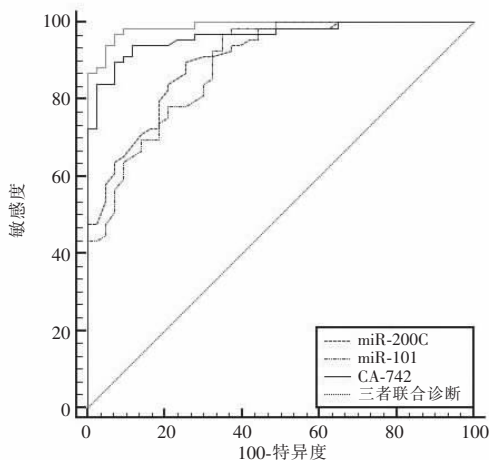


图 1 外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 对胃癌诊断价值的 ROC 曲线

3 讨论

随着我国居民生活水平的提升及生活习惯的改变,吸烟、饮酒、肥胖、高盐饮食等越来越常见,导致我国胃癌发病呈现年轻化趋势^[9]。由于胃癌早期症状不显著及我国尚未普及胃镜作为常规检查,且属于侵入性,患者通常难以接受,故导致多数患者确诊时已进展至晚期。随着现代分子生物学的进步,血清肿瘤标志物的检测逐渐运用于提升胃癌的早期诊断率中^[10]。由于使用单一的肿瘤标志物检测存在特异度或敏感度较低的问题,故临床通常使用多指标联合检查来进行胃癌的辅助诊断。

miRNA 广泛存在于人类细胞中,其种类繁多、功能复杂,具备保守性、时序性、稳定性、组织特异性的特质,在肿瘤发生、发展过程中拥有癌基因、抑癌

2.4 外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 对胃癌的诊断价值

ROC 曲线分析显示,外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 单独及三者联合诊断胃癌曲线下面积(AUC)分别为 0.903、0.889、0.965、0.990,三者联合检测诊断的价值高于各指标单独检测($P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

基因的作用,进而影响机体肿瘤细胞的增殖、凋亡过程^[11]。miR-200C 作为 miR-200 家族的一员,具备抑癌基因的作用,能通过多个靶标抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭^[12-13]。miR-101 同样属于抑癌基因,能通过抑制多个靶基因表达以达到抑制肿瘤细胞的增殖^[14]。CA-724 是存在于绝大多数胃、肺、胰腺、结肠等恶性肿瘤中的癌胚抗原,属于构成肿瘤细胞骨架的基本成分之一,在消化道肿瘤中异常升高,对检测胃癌具备较高的特异度^[15]。本研究结果显示,胃癌组与良性组患者外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平存在差异($P < 0.05$),且经 ROC 曲线分析,外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 联合诊断的敏感度、特异度均得到提升,表明上述三指标联合诊断对提升胃癌的诊断效能有一定帮助,推测原因可能在于 miR-200C、miR-101 均作为抑癌基因,具备抑制癌细胞的生长、扩散的作用,故其低表达会使抑癌作用降低,进而导致肿瘤发生、发展;CA-724 的表达上调提示肿瘤细胞大量增殖。既往有研究^[16]证实,miR-200C 可被用于诊断胃癌,本研究结果佐证了这一观点。黄光墉等^[17]研究同样认为,miR-101 在胃癌患者中表达异常,本研究结果与之一致。

在上皮间质化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中,上皮细胞会逐渐丧失细胞间的链接,向周围浸润或通过血管转移。本研究显示,早期胃癌患者外周血 miR-200C、miR-101 水平高于晚期患者($P < 0.05$),CA-724 水平低于晚期患者($P < 0.05$),而未转移患者外周血 miR-200C、miR-101 水平与转移患者比较,水平更高($P < 0.05$),且 CA-724 水平更低($P < 0.05$),推测原因在于胃癌患者随

TNM 分期增加、淋巴结转移使外周血 miR-200C、miR-101 水平降低,而使 CA-724 水平上升;miR-200C、miR-101 均可抑制肿瘤细胞的 EMT 过程,能抑制肿瘤细胞扩散、转移,其水平降低则会促进胃癌的进展及转移;CA-724 在胃癌早期并未大量进入体循环,随着胃癌患者淋巴结被侵袭,最终使外周血 CA-724 显著上升。Kerche 等^[18] 研究也显示,miR-200C 与肿瘤转移相关,与本研究结果与之相近。

综上,胃癌患者的外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平与良性病变患者相比存在差异,三指标的联合检测对胃癌诊断有重要意义,能有效弥补单项指标检测存在的缺陷,且外周血 miR-200C、miR-101、CA-724 水平与胃癌患者临床分期、淋巴结转移有关。

参考文献

[1] 杨湘雨,杨湘琳,杨岳峰,等.不同年龄胃癌患者临床病理特征分析[J].成都医学院学报,2022,17(5):578-582.
[2] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等.2000—2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J].中华消化外科杂志,2021(1):102-109.
[3] Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1):96.
[4] Petri BJ, Klinge CM. Regulation of breast cancer metastasis signaling by miRNAs [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2020, 39(3):837-886.
[5] Singh A, Singh AK, Giri R, et al. The role of microRNA-21 in the onset and progression of cancer [J]. Future Medicinal Chemistry, 2021, 13(21):1885-1906.
[6] Martins CSM, LaGrow AP, Prior JAV. Quantum dots for cancer-related miRNA monitoring [J]. ACS Sensors, 2022, 7(5):1269-1299.
[7] 魏若愚,黎春红,叶进军.胃癌ESD术后CA724、NLR、MLR、PLR水平与术后复发的关系[J].海南医学,2022,33(18):2337-2339.

[8] 国家“863 重大项目”胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组.胃癌病理分型和诊断标准的建议[J].中华病理学杂志,2010,39(4):266-269.
[9] 李映春,郑滢波,徐欢,等.2009—2018年芜湖市某公立医院胃镜检查确诊胃癌流行病学分析[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(9):673-677.
[10] 林琳,孟高乐,刘艳武,等.早期胃癌中的 CA1564、CEA、CA242、CA199 联合检测的诊断价值[J].中国实验诊断学,2021,25(2):199-200.
[11] Suárez B, Solé C, Márquez M, et al. Circulating microRNAs as cancer biomarkers in liquid biopsies [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2022, 1385:23-73.
[12] Wu SQ, He HQ, Kang Y, et al. microRNA-200c affects bladder cancer angiogenesis by regulating the Akt2/mTOR/HIF-1 axis [J]. Translational Cancer Research, 2019, 8(8):2713-2724.
[13] Cavallari I, Ciccarese F, Sharova E, et al. The miR-200 family of microRNAs; fine tuners of epithelial-mesenchymal transition and circulating cancer biomarkers [J]. Cancers, 2021, 13(23):5874.
[14] Syllaios A, Sakellariou S, Gampis N, et al. The role of miR-101 in esophageal and gastric cancer [J]. Personalized Medicine, 2021, 18(5):491-499.
[15] Lin Z, Bian H, Chen C, et al. Application of serum pepsinogen and carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) combined with gastrin-17 (G-17) detection in the screening, diagnosis, and evaluation of early gastric cancer [J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2021, 12(3):1042-1048.
[16] 陈显倩,孙蓉,吴昊.血清 miR-200C 单独或联合 CEA、CA-199 和 CA-724 检测对胃癌患者的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2021,20(22):2399-2402.
[17] 黄光塘,王金生.miR-101 和 miR-25 表达水平对胃癌诊断效果及手术前后变化研究[J].标记免疫分析与临床,2019,26(10):1720-1722,1740.
[18] Kerche LE, Sousa EA, Squarize CH, et al. EMT in salivary gland tumors; the expression of microRNAs miR-155 and miR-200c is associated with clinical-pathological parameters [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(3):2157-2167.

(收稿日期:2023-03-11

修回日期:2023-05-17)