

# 血清中微小 RNA-506、微小 RNA-934 水平对胰腺癌患者术后生存结局的预测价值

刘晨, 叶健文, 王雪梅, 李桦

(郑州大学第一附属医院 肝胆胰外科, 河南 郑州, 450000)

**摘要:** **目的** 探讨血清中微小 RNA-506 (miR-506)、微小 RNA-934 (miR-934) 表达水平对胰腺癌患者术后生存结局的预测价值。**方法** 选取接受手术治疗的 115 例胰腺癌患者为研究组, 并根据随访结果分为生存组 ( $n=18$ ) 和死亡组 ( $n=97$ )。选取同期就诊的 50 例胰腺良性疾病患者为对照组; 选取同期体检健康的 50 例志愿者作为健康组。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测各组血清中 miR-506 和 miR-934 的相对表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析法分析胰腺癌患者术后生存结局的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-506、miR-934 对胰腺癌患者术后生存结局的预测价值。**结果** 研究组患者的血清 miR-506 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。研究组患者的血清 miR-934 表达水平高于对照组和健康组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。生存组的血清 miR-506 表达水平高于死亡组, 血清 miR-934 表达水平低于死亡组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。miR-506、miR-934、TNM 分期、淋巴结转移是胰腺癌患者术后是否生存的独立影响因素 ( $P<0.05$ )。**结论** miR-506 在胰腺癌术后死亡患者血清中低表达, miR-934 在胰腺癌术后死亡患者血清中高表达。miR-506、miR-934 预测胰腺癌患者术后生存结局的价值较高。

**关键词:** 胰腺癌; 微小 RNA-506; 微小 RNA-934; 生存结局; 预测价值

中图分类号: R 735.9; R 730.5; R 446 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)05-040-04 DOI: 10.7619/jcmp.20233000

## Predictive value of serum microRNA-506 and microRNA-934 levels in postoperative survival outcome of patients with pancreatic cancer

LIU Chen, YE Jianwen, WANG Xuemei, LI Hua

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450000)

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of serum microRNA-506 (miR-506) and microRNA-934 (miR-934) expression levels in postoperative survival outcomes of patients with pancreatic cancer. **Methods** A total of 115 patients with pancreatic cancer who received surgical treatment were selected as the study group, and were divided into survival group ( $n=18$ ) and death group ( $n=97$ ) according to the follow-up results. Fifty patients with benign pancreatic lesions in the same period were selected as control group; fifty healthy volunteers were selected as the healthy group. Quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the relative expression levels of miR-506 and miR-934 in serum of each group. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative survival outcomes in patients with pancreatic cancer. The predictive value of serum miR-506 and miR-934 in postoperative survival outcome of pancreatic cancer patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression level of serum miR-506 in the study group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The expression level of serum miR-934 in the study group was significantly higher than that in the control group and healthy group ( $P<0.05$ ). The expression level of serum miR-506 in the survival group was significantly higher than that in the death group, and the expression level of serum miR-934 was significantly lower than that in the death group ( $P<0.05$ ). The miR-506, miR-934, TNM stage and lymph node metastasis were independent factors influencing postoperative survival of pancreatic cancer patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-506

is low in the serum of patients who died after pancreatic cancer surgery, and the expression of miR-934 is high in the serum of patients who died after pancreatic cancer surgery. The value of miR-506 and miR-934 in predicting postoperative survival outcome of pancreatic cancer patients is high.

**Key words:** pancreatic cancer; microRNA-506; microRNA-934; survival outcome; predictive value

胰腺癌是一种致死率很高的消化系统恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。目前,胰腺癌的治疗手段仍然是以手术为主,但胰腺癌早期症状不明显,临床确诊为胰腺癌时多已至中晚期,患者预后较差<sup>[3]</sup>。因此,寻找与胰腺癌患者术后生存率有关的生物标志物对术前评估及预后具有重要意义。微小RNA(miRNA)已被证实与肿瘤的发生发展有关,微小RNA-506(miR-506)可通过多种途径参与调控机体代谢,与甲状腺癌、肺癌等癌症有关<sup>[4-5]</sup>。微小RNA-934(miR-934)在卵巢癌<sup>[6]</sup>、乳腺癌<sup>[7]</sup>以及胰腺癌<sup>[8]</sup>中异常表达,与患者的预后有关。miR-506、miR-934与胰腺癌患者预后的相关研究较少。本研究探讨miR-506和miR-934在胰腺癌患者血清中的表达水平及其对患者生存结局的预测价值,以期寻找胰腺癌患者预后有关的生物标志物提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院2017年8月—2020年7月住院接受手术治疗的115例胰腺癌患者为研究组(3年后,18例生存患者纳入生存组,97例死亡患者纳入死亡组)。选取同期来本院就诊的50例胰腺腺良性病变患者为对照组,并选取同期来本院体检的50例健康者为健康组。研究组年龄为34~78岁,平均(57.97±9.68)岁;对照组年龄为32~77岁,平均(58.28±8.20)岁;健康组年龄为34~77岁,平均(58.98±8.54)岁。收集整理研究组胰腺癌患者的一般临床病理资料。纳入标准:①经临床诊断确诊为胰腺癌,符合胰腺癌诊治指南<sup>[2]</sup>者;②临床资料完整者;③入院前未接受过放疗、化疗治疗者;④知情本研究内容,并自愿签署同意书者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②自身免疫性疾病、全身感染性疾病者;③临床资料不全者;④患有精神类疾病者。本研究获得本院伦理委员会审核、批准后实施。

### 1.2 方法

收集研究组、对照组以及健康组空腹静脉血

5 mL,离心分离血清后,置于-80℃超低温冰箱中待测。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)测定各组血清miR-506、miR-934的相对表达量;采用Trizol试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)提取总RNA,逆转录试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)逆转录合成cDNA,ABI 7500型qRT-PCR仪(美国ABI公司)检测miR-506、miR-934相对表达水平,内参为U6,引物由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列见表1。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算目的基因miR-506、miR-934的相对表达量。

表1 qRT-PCR引物序列

| 基因      | 上游引物 5'-3'              | 下游引物 5'-3'           |
|---------|-------------------------|----------------------|
| miR-506 | GCGCTGGAATGTAAGAAGT     | GTGCAGGGTCCGAGGT     |
| miR-934 | GCAGGAACUUGAGUCUCUCCU   | AGGAGACUCACAAGUCCUGC |
| U6      | TGCTACTACTGGAGACACTGGGT | CAGTGCAGGGTCCGAGGTAT |

### 1.3 随访

主要以住院、门诊、电话的方式对所有患者进行随访,当患者出现死亡时,终止随访。本研究末次随访时间为2023年7月19日,中位随访时间为6.35个月。患者随访率均为100%,生存期为术后日期至患者死亡时间或最终随访终止时间。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对样本 $t$ 检验;多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- $q$ 检验。采用多因素Logistic回归分析血清miR-506、miR-934对胰腺癌患者的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-506、miR-934对胰腺癌患者术后生存结局的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胰腺癌患者术后生存期影响因素单因素分析

术后3年随访期内,胰腺癌患者1年生存率为29.57%(34/115),2年生存率为18.26%(21/115),3年生存率为15.65%(18/115)。中

位生存期为 6.35 个月。胰腺癌患者术后生存期与患者年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤直径无关,与 TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤分化程度有关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 胰腺癌患者术后生存期影响因素的单因素分析( $\bar{x} \pm s$ )

| 临床病理特征 | 分类       | n  | 中位生存期/月     | t     | P     |
|--------|----------|----|-------------|-------|-------|
| 年龄     | <60 岁    | 56 | 6.29 ± 2.24 | 0.339 | 0.735 |
|        | ≥60 岁    | 59 | 6.42 ± 1.86 |       |       |
| 性别     | 男        | 60 | 6.38 ± 2.05 | 1.122 | 0.264 |
|        | 女        | 55 | 6.85 ± 2.44 |       |       |
| 肿瘤位置   | 胰头       | 53 | 5.96 ± 2.05 | 1.031 | 0.305 |
|        | 胰体/尾     | 62 | 6.37 ± 2.19 |       |       |
| 肿瘤直径   | ≥4 cm    | 54 | 6.17 ± 1.85 | 0.349 | 0.728 |
|        | <4 cm    | 61 | 6.28 ± 1.53 |       |       |
| TNM 分期 | I ~ II 期 | 48 | 6.52 ± 1.95 | 2.118 | 0.036 |
|        | III 期    | 67 | 5.76 ± 1.86 |       |       |
| 淋巴结转移  | 是        | 73 | 5.54 ± 1.51 | 2.424 | 0.017 |
|        | 否        | 42 | 6.19 ± 1.74 |       |       |
| 肿瘤分化程度 | 中/高分化    | 49 | 6.59 ± 1.53 | 2.385 | 0.019 |
|        | 低分化      | 66 | 5.76 ± 1.78 |       |       |

### 2.2 3 组血清 miR-506、miR-934 表达比较

研究组血清 miR-506 表达水平为 (0.85 ± 0.22), 低于对照组的 (1.01 ± 0.20), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 健康组血清 miR-506 表达水平为 (0.99 ± 0.18), 与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。研究组血清 miR-934 表达

水平为 (1.53 ± 0.29), 高于对照组的 (1.00 ± 0.21), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 健康组血清 miR-934 表达水平为 (0.79 ± 0.17), 低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 生存组和死亡组患者血清 miR-506、miR-934 表达比较

死亡组患者血清 miR-506 表达水平为 (0.83 ± 0.19), 低于生存组的 (0.95 ± 0.22), 差异有统计学意义 ( $t = 2.400, P < 0.05$ ); 死亡组患者血清 miR-934 表达水平为 (1.58 ± 0.28), 高于生存组的 (1.32 ± 0.24), 差异有统计学意义 ( $t = 3.693, P < 0.05$ )。

### 2.4 多因素 Logistic 回归分析胰腺癌患者术后生存结局的影响因素

以患者术后 3 年内是否生存为因变量 (是 = 1, 否 = 0), 患者血清 miR-506 (实测值)、miR-934 (实测值)、TNM 分期 (I ~ II 期 = 0, III 期 = 1)、淋巴结转移 (是 = 1, 否 = 0)、肿瘤分化程度 (中/高分化 = 0, 低分化 = 1) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, miR-506 是胰腺癌患者术后是否生存的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ), miR-934、TNM 分期、淋巴结转移是胰腺癌患者术后是否生存的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 胰腺癌患者术后生存结局影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 指标      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95% CI        |
|---------|---------|-------|---------------|-------|-------|---------------|
| miR-506 | -0.280  | 0.113 | 6.127         | 0.013 | 0.756 | 0.605 ~ 0.943 |
| miR-934 | 0.857   | 0.425 | 4.070         | 0.044 | 2.357 | 1.025 ~ 5.422 |
| TNM 分期  | 0.960   | 0.358 | 7.193         | 0.007 | 2.612 | 1.295 ~ 5.269 |
| 淋巴结转移   | 0.722   | 0.312 | 5.351         | 0.021 | 2.058 | 1.117 ~ 3.793 |
| 肿瘤分化程度  | 0.841   | 0.525 | 2.567         | 0.109 | 2.319 | 0.829 ~ 6.489 |

### 2.5 血清 miR-506、miR-934 对胰腺癌患者术后生存结局的预测价值分析

血清中 miR-506、miR-934 以及二者联合预测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.911、0.913、0.970, 灵敏度分别为 84.54%、89.69% 和 82.47%, 特异度分别为 94.44%、77.78% 和 97.32%。血清 miR-506 预测胰腺癌患者术后生存结局的截断值为 0.90, miR-934 预测胰腺癌患者术后生存结局的截断值为 1.41。miR-506 和 miR-934 联合预测的价值优于单独预测 ( $Z_{\text{二者联合-miR-506}} = 2.304, Z_{\text{二者联合-miR-934}} = 2.043, P = 0.021, 0.041$ ), 见图 1。

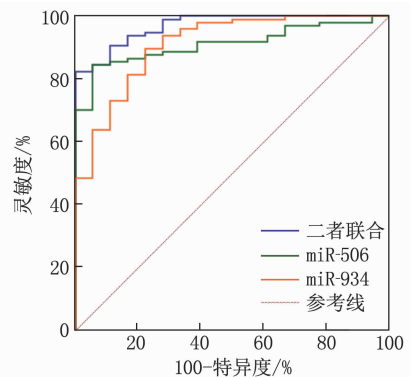


图 1 血清 miR-506、miR-934 水平预测胰腺癌患者术后生存结局的 ROC 曲线

## 3 讨论

胰腺癌细胞具有高度侵袭性, 早期诊断较为

困难<sup>[9-11]</sup>。手术切除是治疗胰腺癌的主要方式之一, 但由于患者确诊时多处于胰腺癌晚期, 约 20% 的胰腺癌患者可以接受手术治疗, 且大多数

患者最终会复发,即使根治治疗之后,患者5年的生存率仅有2%~9%<sup>[12]</sup>。因此,寻找与胰腺癌患者术后生存结局有关的快速、灵敏度高的生物标志物对患者预后改善以及延长生存期具有重要意义。

miRNA在胰腺癌诊断和预后中发挥重要作用<sup>[13-14]</sup>。miR-506被发现与多种癌症患者的预后相关。研究<sup>[15]</sup>发现,miR-506与结肠癌患者的5年生存率具有相关性;研究<sup>[16]</sup>结果表明,miR-506-3p在上皮性卵巢癌组织中低表达,miR-506-3p对上皮性卵巢癌患者的预后和预测具有一定价值。本研究中,miR-506在胰腺癌患者血清中低表达,且3年内生存组患者血清miR-506水平高于死亡组,与上述研究<sup>[15-16]</sup>的结果相似。进一步多因素分析结果表明,血清miR-506水平是胰腺癌患者生存结局的保护因素,且对于术后生存结局和预后具有一定的预测价值,提示miR-506可能是影响胰腺癌患者预后和术后生存结局的重要标志物。

miR-934位于X染色体上,其异常表达与多种肿瘤的发生与预后有关<sup>[17]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现,miR-934在原发性肝癌患者血清中高表达,其对原发性肝癌的早期诊断具有一定价值。本研究中,miR-934在胰腺癌患者血清中高表达,且3年内生存组患者血清miR-934水平低于死亡组,miR-934是胰腺癌患者生存结局的独立危险因素,提示miR-934可能与胰腺癌患者的病情发展有关。miR-506和miR-934联合预测的AUC高于单独预测,因此二者联合对于胰腺癌患者术后生存结局具有一定的预测价值,当血清miR-506 < 0.90、miR-934 > 1.41时,需密切关注患者状态,及时进行针对性治疗,以提高患者存活率。

综上所述,miR-506在胰腺癌患者(尤其是术后死亡患者)血清中低表达,miR-934在胰腺癌患者(尤其是术后死亡患者)血清中高表达,二者均是胰腺癌患者生存结局的独立影响因素。miR-506、miR-934联合预测胰腺癌患者生存结局的价值较高,二者可能是评估胰腺癌患者术后生存结局的重要生物标志物。

#### 参考文献

[1] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, *et al.* Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242): 2008-2020.

- [2] 吴白骏,胡朝全. 胰腺癌免疫治疗的现状与进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(13): 134-138, 144.
- [3] 郭继红,朱宁,葛洋,等. 晚期胰腺癌患者的临床特征及预后分析[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(3): 501-506.
- [4] 王小蕊,董非斐,何碧凝,等. miR-506-3p通过靶向IQ-GAP1基因抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的体外研究[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18): 4073-4078.
- [5] 钟有清,周向东,李琪,等. miR-506通过调控MCL-1抑制耐阿立替尼非小细胞肺癌A549细胞上皮间质转化的作用机制[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 190-195.
- [6] LU Y X, HU X X, YANG X Y. MiR-934 promotes breast cancer metastasis by regulation of PTEN and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Tissue Cell*, 2021, 71: 101581.
- [7] HU Y, ZHANG Q, CUI J, *et al.* Oncogene miR-934 promotes ovarian cancer cell proliferation and inhibits cell apoptosis through targeting BRMS1L[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(13): 5595-5602.
- [8] JIN Y B, WENG Y C, WANG Y, *et al.* MiR-934 as a prognostic marker facilitates cell proliferation and migration of pancreatic tumor by targeting PROX1[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3389-3399.
- [9] 杨尹默,刘光年,田孝东. 胰腺癌外科治疗若干热点问题[J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(7): 729-734.
- [10] 韩伟光,王青. 胰腺癌不同分期的差异基因筛选及关键蛋白调控基因的预后分析[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(5): 432-437.
- [11] 贺龙梅,马燕粉,王晓倩,等. CA199、IL-10、CHI3L1联合检测在胰腺癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3521-3524.
- [12] ZHAO Z Y, LIU W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820962117.
- [13] GOTO T, FUJIYA M, KONISHI H, *et al.* An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 116.
- [14] 李秀明,刘璐,万琼,等. 新辅助治疗后血清miR-448和miR-143水平对胰腺癌患者术后生存和预后的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8): 1331-1334.
- [15] 胡新祥,汪茂超,李炜,等. 结肠癌患者血清miR-506、SPON1 mRNA表达水平与5年预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(8): 945-949.
- [16] 林燕玲,王瑛,张敏,等. 上皮性卵巢癌组织中miR-506-3p及miR-532-5p的表达与临床病理特征及预后的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 83-86.
- [17] 詹学斌,岳颖,马剑锋. 原发性肝癌患者血清miR-934和miR-498水平变化及其诊断价值和对照的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(9): 1440-1443.

(本文编辑:周娟 钱锋)