

肿瘤多学科研究专题

血清微小 RNA-184、微小 RNA-451a 表达对 I ~ II A 期非小细胞肺癌根治术后复发转移的预测价值

范 骏, 魏 可, 骆金华, 薛 磊

(南京医科大学第一附属医院 胸外科, 江苏 南京, 210000)

摘要: 目的 探讨血清微小核糖核酸(miRNA)-184、miR-451a 表达对 I ~ II A 期非小细胞肺癌(NSCLC)根治术后复发转移的预测价值。方法 选取2020年1月—2021年10月在本院行根治性切除手术的203例 I ~ II A 期 NSCLC 患者为 NSCLC 组, 随访2年根据复发转移情况分为复发转移组30例和无复发转移组173例;另选取同期87名体检健康志愿者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测血清 miR-184、miR-451a 表达。采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-184、miR-451a 表达对复发转移的预测价值。结果 与对照组比较, NSCLC 组血清 miR-184、miR-451a 表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访2年, 203例 I ~ II A 期 NSCLC 患者术后复发转移率为14.78%(30/203)。与无复发转移组比较, 复发转移组血清 miR-184、miR-451a 表达降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的独立危险因素为IIA期、低分化、术后辅助化疗, 独立保护因素为 miR-184 升高、miR-451a 升高($P < 0.05$)。血清 miR-184、miR-451a 表达联合预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的曲线下面积为0.868, 大于血清 miR-184、miR-451a 表达单独预测的0.784、0.781, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 I ~ II A 期 NSCLC 患者血清 miR-184、miR-451a 呈低表达, 与根治术后复发转移密切相关, 血清 miR-184、miR-451a 联合检测对 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移有较高的预测价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 根治性切除术; 微小核糖核酸-184; 微小核糖核酸-451a; 复发转移

中图分类号: R 734.2; R 446.11; R 319 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)13-001-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20240421

Value of serum microRNA-184 and microRNA-451a expression in predicting recurrent metastasis after radical surgery of patients with non-small cell lung cancer in stage I to II A

FAN Jun, WEI Ke, LUO Jinhua, XUE Lei

(Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210000)

Abstract: Objective To investigate the value of serum microRNA (miRNA)-184 and miR-451a expression in predicting recurrent metastasis after radical resection of stage I to II A non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 203 patients with radical resection of stage I to II A NSCLC in the hospital from January 2020 to October 2021 were selected as NSCLC group. According to the recurrence and metastasis status during the 2-year follow-up, they were divided into recurrence and metastasis group with 30 cases and non-recurrence and metastasis group with 173 cases. Additionally, 87 healthy volunteers with physical examinations in the same period were selected as control group. Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect serum expression of miR-184 and miR-451a. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the factors affecting recurrence and metastasis after radical resection of stage I to II A NSCLC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum miR-184 and miR-451a expression in predicting recurrence and metastasis. **Results** Compared with the control group, the expression of serum miR-184

收稿日期: 2024-01-23 修回日期: 2024-04-08

基金项目: 国家自然青年科学基金项目(82203577)

通信作者: 薛磊, E-mail: leixue1385@njmu.edu.cn

and miR-451a in the NSCLC group decreased significantly ($P < 0.05$). After 2 years of follow-up, the recurrence and metastasis rate of 203 patients with stage I to II A NSCLC was 14.78% (30/203). Compared with the non-recurrence and metastasis group, the expression of serum miR-184 and miR-451a in the recurrence and metastasis group decreased significantly ($P < 0.05$). The independent risk factors for recurrence and metastasis after radical resection of stage I to II A NSCLC were stage II A, poor differentiation and postoperative adjuvant chemotherapy, while the independent protective factors were increased miR-184 and miR-451a expression ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined prediction of serum miR-184 and miR-451a expression for recurrence and metastasis after radical resection of stage I to II A NSCLC was 0.868, which was greater than 0.784 and 0.781 of serum miR-184 and miR-451a expression alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum miR-184 and miR-451a expression in patients with stage I to II A NSCLC is low and closely related to recurrence and metastasis after radical resection. The combined detection of serum miR-184 and miR-451a has a high predictive value for recurrence and metastasis after radical resection of stage I to II A NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; radical resection; microRNA-184; microRNA-451a; recurrence and metastasis

肺癌是全球病死率较高的恶性肿瘤之一^[1]。2022年,中国肺癌新发和死亡病例分别为870 982、766 898例^[2]。非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌的85%以上,根治性切除术是早期NSCLC标准且有效的治疗方式,但仍有部分患者因根治术后复发转移导致死亡,I期、II期NSCLC患者根治术后5年生存率分别为40%~67%、25%~55%^[3-4]。研究^[5]表明,NSCLC复发转移与多种基因异常表达密切相关。微小核糖核酸(miRNA)能调控多种基因表达参与NSCLC的发生发展^[6]。研究^[7-8]指出,微小RNA-184(miR-184)与低级别胶质瘤复发转移有关,微小RNA-451a(miR-451a)与结直肠癌复发转移有关。血清miR-184、miR-451a或可成为NSCLC辅助诊断指标^[9-10]。本研究探讨血清miR-184、miR-451a表达对I~II A期NSCLC根治术后复发转移的预测价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月—2021年10月在本院行根治性切除术的203例I~II A期($T_{1a}N_0M_0 \sim T_{2b}N_0M_0$) NSCLC患者为NSCLC组,另选取同期87名体检健康志愿者为对照组。本研究经医院伦理委员会批准(伦理批号:2021-SRFA-315)。NSCLC组中,女79例,男124例;年龄28~79岁,平均(59.19 ± 7.88)岁;>60岁者100例,≤60岁者

103例;TNM分期^[11]包括I A1期42例,I A2期55例,I A3期39例,I B期32例,II A期35例;吸烟者116例,无吸烟者87例;病理类型为腺癌141例,鳞癌30例,大细胞癌23例,其他类型9例;肿瘤原发部位为左肺上叶43例,下叶33例,上叶79例,右肺中叶13例,下叶35例;肿瘤直径>3 cm者27例,肿瘤直径≤3 cm者176例;分化程度为低分化18例,中高分化185例;手术方式为全肺切除者17例,肺叶切除者186例;术后辅助治疗者51例,无辅助治疗者152例。对照组女32例,男55例;年龄24~75岁,平均(58.47 ± 6.96)岁;>60岁者40例,≤60岁者47例。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。NSCLC组纳入标准:①年龄≥18岁者;②接受根治性切除术,预计生存期超过3个月者;③初次经病理检查确诊为NSCLC,并且在入院前未接受其他治疗者;④患者或家属自愿签署知情同意书;⑤TNM分期I~II A期者;⑥卡氏功能状态评分≥70分者。排除标准:①合并血液疾病、精神系统疾病者;②哺乳期、妊娠期者;③既往有肿瘤史、合并其他部位恶性肿瘤者;④失访患者;⑤资料不完整者;⑥合并严重心、脑、肝、肾等脏器损害者;⑦合并急慢性感染者。

1.2 方法

收集NSCLC患者术前和对照组体检时5 mL肘静脉血,放置于乙二胺四乙酸-K2血液采血管,

以 $1\ 500 \times g$ 离心 15 min, 取上层血清保存于新 EP 管中。采用赛默飞世尔科技(中国)有限公司提供的 mir Vana™ miRNA 分离试剂盒(编号: AM1561)提取血清总 RNA, 其纯度测定采用上海函格生物科技有限公司生产的 UV754N 型紫外可见分光光度计进行。采用北京杰辉博高技术有限公司提供的 TaqMan™ MicroRNA 逆转录试剂盒(货号: 23311s)将 RNA 逆转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板, 参考生工生物工程(上海)股份有限公司提供的试剂盒(货号: B639289-0100)进行实时荧光定量聚合酶链式反应扩增。以 U6 为内参, 引物序列由广州锐博生物技术有限公司设计合成, 通过 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析血清 miR-184、miR-451a 表达。反应体系: 模板 DNA $1\ \mu\text{L}$, Hieff® qPCR SYBR Green Master Mix (No Rox) $10\ \mu\text{L}$, 上游引物 $1\ \mu\text{L}$, 下游引物 $1\ \mu\text{L}$, 无菌超纯水加至总体积 $20\ \mu\text{L}$; 扩增程序: $95\ ^\circ\text{C}$ 下 10 min 共 1 次, $95\ ^\circ\text{C}$ 下 10 s, $60\ ^\circ\text{C}$ 下 20 s, $72\ ^\circ\text{C}$ 下 20 s 共 40 次。miR-184: 上游引物为 5'-AGTGCAGTGGGGTTGGTCTA-3'; 下游引物为 5'-TCCAAATGGCTCATCTCCGAC-3'; miR-451a: 上游引物为 5'-GCTACCCCTACGTCAA CTCG-3'; 下游引物为 5'-CAGATCTTGACCTGGT CCTC-3'; U6: 上游引物为 5'-CGCGTGAGAACTGA ATTCCA-3'; 下游引物为 5'-AGTGCAGGCTCCGAG GTATT-3'。

1.3 术后复发转移判断和分组

I ~ II A 期 NSCLC 患者根治术后进行 2 年的随访, 每次 3 ~ 6 个月, 根据是否复发分为复发转移组和无复发转移组。复发转移定义为影像学(胸部 CT、颅脑 MRI、全身骨扫描、腹部 B 超等)提示病变, 进一步活检证实复发(切除病灶范围内发现新的病灶)、转移(出现远处转移病灶), 若无法进行活检, 则继续影像学检查随访; 影像学结果提示病变进展则为复发转移。

1.4 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 28.0。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 比较行 χ^2 检验; 等级资料行 U 检验; 正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 偏态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 比较行 t 检验或 U 检验; 采用多因素 Logistic 回归模型分析影响 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-184、miR-451a 预测 NSCLC 根治术后复发转移的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组与对照组血清 miR-184、miR-451a 比较

NSCLC 组血清 miR-184、miR-451a 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NSCLC 组与对照组血清 miR-184、miR-451a 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-184	miR-451a
NSCLC 组	203	$0.67 \pm 0.15^*$	$0.54 \pm 0.11^*$
对照组	87	1.21 ± 0.30	1.13 ± 0.24

与对照组比较, $*P < 0.05$ 。

2.2 单因素分析

随访 2 年, 203 例 I ~ II A 期 NSCLC 患者术后有 30 例 (14.78%) 发生复发转移。单因素分析结果显示, 复发转移组平均年龄大于无复发转移组, TNM 分期、低分化、术后辅助化疗比率高于无复发转移组, miR-184、miR-451a 水平低于无复发转移组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以术后复发转移(是 = 1, 否 = 0)为因变量, 将单因素分析中的年龄、TNM 分期、分化程度、术后辅助化疗、miR-184、miR-451a 设为自变量, 建立影响 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, II A 期、低分化、术后辅助化疗是 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的独立危险因素 ($P < 0.05$), miR-184 升高、miR-451a 升高则是独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-184、miR-451a 表达对 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的预测价值

绘制血清 miR-184、miR-451a 单独与联合预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示, 血清 miR-184、miR-451a 联合预测的 AUC 为 0.868, 大于血清 miR-184 单独预测的 0.784 和 miR-451a 单独预测的 0.781 ($Z = 2.899, 2.904, P = 0.004, 0.004$)。见表 4、图 1。

3 讨论

受人口老龄化加剧、空气污染、吸烟或二手烟、职业或环境暴露加剧等因素影响, NSCLC 发

表 2 单因素分析结果($\bar{x} \pm s$)[n (%)]

变量	分类	复发转移组($n=30$)	无复发转移组($n=173$)	$\chi^2/t/Z$	P																																																																																																																		
性别	男	21(70.00)	103(59.54)	1.177	0.278																																																																																																																		
	女	9(30.00)	70(40.46)			平均年龄/岁		62.53 ± 8.16	58.61 ± 7.71	2.553	0.011	年龄分布	>60 岁	18(60.00)	82(47.40)	1.624	0.203	≤60 岁	12(40.00)	91(52.60)	吸烟	有	18(60.00)	98(56.65)	0.117	0.732	无	12(40.00)	75(43.35)	病理类型	腺癌	23(76.67)	118(68.21)	1.085	0.781	鳞癌	4(13.33)	26(15.03)	大细胞癌	2(6.67)	21(12.14)	其他	1(3.33)	8(4.62)	TNM 分期	I A 期	2(6.67)	134(77.46)	-8.173	<0.001	I B 期	8(26.67)	24(13.87)	II A 期	20(66.67)	15(8.67)	肿瘤原发部位	左肺上叶	8(26.67)	35(20.23)	1.533	0.821	左肺下叶	6(20.00)	27(15.61)	右肺上叶	9(30.00)	70(40.46)	右肺中叶	2(6.67)	11(6.36)	右肺下叶	5(16.67)	30(17.34)	肿瘤直径	>3 cm	6(20.00)	21(12.14)	0.773	0.379	≤3 cm	24(80.00)	152(87.86)	分化程度	低分化	7(23.33)	11(6.36)	7.137	0.008	中高分化	23(76.67)	162(93.64)	手术方式	全肺切除	5(16.67)	12(6.94)	2.014	0.156	肺叶切除	25(83.33)	161(93.06)	术后辅助化疗	是	15(50.00)	20(11.56)	26.475	<0.001	否	15(50.00)	153(88.44)	miR-184		0.54 ± 0.12	0.69 ± 0.14	-5.454	<0.001	miR-451a		0.44 ± 0.09
平均年龄/岁		62.53 ± 8.16	58.61 ± 7.71	2.553	0.011																																																																																																																		
年龄分布	>60 岁	18(60.00)	82(47.40)	1.624	0.203																																																																																																																		
	≤60 岁	12(40.00)	91(52.60)			吸烟	有	18(60.00)	98(56.65)	0.117	0.732	无	12(40.00)	75(43.35)	病理类型	腺癌	23(76.67)	118(68.21)	1.085	0.781	鳞癌	4(13.33)	26(15.03)	大细胞癌	2(6.67)	21(12.14)	其他	1(3.33)	8(4.62)		TNM 分期	I A 期	2(6.67)			134(77.46)	-8.173	<0.001	I B 期	8(26.67)	24(13.87)	II A 期	20(66.67)	15(8.67)	肿瘤原发部位	左肺上叶	8(26.67)	35(20.23)	1.533	0.821	左肺下叶	6(20.00)	27(15.61)	右肺上叶	9(30.00)	70(40.46)		右肺中叶	2(6.67)	11(6.36)			右肺下叶	5(16.67)	30(17.34)	肿瘤直径	>3 cm	6(20.00)	21(12.14)	0.773	0.379	≤3 cm	24(80.00)	152(87.86)	分化程度	低分化	7(23.33)	11(6.36)	7.137	0.008	中高分化	23(76.67)	162(93.64)	手术方式	全肺切除	5(16.67)	12(6.94)	2.014	0.156	肺叶切除	25(83.33)	161(93.06)	术后辅助化疗	是	15(50.00)	20(11.56)	26.475	<0.001	否	15(50.00)	153(88.44)	miR-184		0.54 ± 0.12	0.69 ± 0.14	-5.454	<0.001	miR-451a		0.44 ± 0.09	0.55 ± 0.11	-5.340	<0.001						
吸烟	有	18(60.00)	98(56.65)	0.117	0.732																																																																																																																		
	无	12(40.00)	75(43.35)			病理类型	腺癌	23(76.67)	118(68.21)	1.085	0.781	鳞癌	4(13.33)	26(15.03)		大细胞癌	2(6.67)	21(12.14)			其他	1(3.33)	8(4.62)	TNM 分期	I A 期	2(6.67)	134(77.46)	-8.173	<0.001	I B 期		8(26.67)	24(13.87)	II A 期	20(66.67)	15(8.67)			肿瘤原发部位	左肺上叶	8(26.67)	35(20.23)	1.533	0.821		左肺下叶	6(20.00)	27(15.61)			右肺上叶	9(30.00)	70(40.46)	右肺中叶	2(6.67)	11(6.36)	右肺下叶	5(16.67)	30(17.34)	肿瘤直径	>3 cm	6(20.00)	21(12.14)	0.773	0.379	≤3 cm	24(80.00)	152(87.86)	分化程度	低分化	7(23.33)	11(6.36)	7.137	0.008	中高分化	23(76.67)	162(93.64)	手术方式	全肺切除	5(16.67)	12(6.94)	2.014	0.156	肺叶切除	25(83.33)	161(93.06)	术后辅助化疗	是	15(50.00)	20(11.56)	26.475	<0.001	否	15(50.00)	153(88.44)	miR-184		0.54 ± 0.12	0.69 ± 0.14	-5.454	<0.001	miR-451a		0.44 ± 0.09	0.55 ± 0.11	-5.340	<0.001												
病理类型	腺癌	23(76.67)	118(68.21)	1.085	0.781																																																																																																																		
	鳞癌	4(13.33)	26(15.03)																																																																																																																				
	大细胞癌	2(6.67)	21(12.14)																																																																																																																				
	其他	1(3.33)	8(4.62)																																																																																																																				
TNM 分期	I A 期	2(6.67)	134(77.46)	-8.173	<0.001																																																																																																																		
	I B 期	8(26.67)	24(13.87)																																																																																																																				
	II A 期	20(66.67)	15(8.67)																																																																																																																				
肿瘤原发部位	左肺上叶	8(26.67)	35(20.23)	1.533	0.821																																																																																																																		
	左肺下叶	6(20.00)	27(15.61)																																																																																																																				
	右肺上叶	9(30.00)	70(40.46)																																																																																																																				
	右肺中叶	2(6.67)	11(6.36)																																																																																																																				
	右肺下叶	5(16.67)	30(17.34)																																																																																																																				
肿瘤直径	>3 cm	6(20.00)	21(12.14)	0.773	0.379																																																																																																																		
	≤3 cm	24(80.00)	152(87.86)																																																																																																																				
分化程度	低分化	7(23.33)	11(6.36)	7.137	0.008																																																																																																																		
	中高分化	23(76.67)	162(93.64)																																																																																																																				
手术方式	全肺切除	5(16.67)	12(6.94)	2.014	0.156																																																																																																																		
	肺叶切除	25(83.33)	161(93.06)																																																																																																																				
术后辅助化疗	是	15(50.00)	20(11.56)	26.475	<0.001																																																																																																																		
	否	15(50.00)	153(88.44)																																																																																																																				
miR-184		0.54 ± 0.12	0.69 ± 0.14	-5.454	<0.001																																																																																																																		
miR-451a		0.44 ± 0.09	0.55 ± 0.11	-5.340	<0.001																																																																																																																		

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	原值录入	0.041	0.038	1.136	0.284	1.042	0.966 ~ 1.123
TNM 分期	I A 期 = 1	—	—	15.605	<0.001	—	—
	I B 期 = 2	1.223	0.734	2.778	0.096	3.397	0.806 ~ 14.308
	II A 期 = 3	1.599	0.551	8.438	0.004	4.950	1.682 ~ 14.565
分化程度	低分化 = 1, 中高分化 = 0	1.025	0.464	4.869	0.027	2.786	1.121 ~ 6.924
术后辅助化疗	是 = 1, 否 = 0	1.208	0.593	4.152	0.042	3.348	1.047 ~ 10.705
miR-184	原值录入	-0.085	0.020	18.658	<0.001	0.918	0.884 ~ 0.955
miR-451a	原值录入	-0.118	0.027	18.769	<0.001	0.889	0.842 ~ 0.937

表 4 血清 miR-184、miR-451a 对 I ~ II 期 NSCLC 根治术后复发转移的预测价值

因素	AUC	95% CI	最佳截断值	敏感度/%	特异度/%	最大约登指数
miR-184	0.784	0.721 ~ 0.839	0.69	100.00	49.13	0.491
miR-451a	0.781	0.718 ~ 0.836	0.52	80.00	61.27	0.413
二项联合	0.868	0.814 ~ 0.912	—	93.33	66.47	0.598

病率和病死率逐年增高^[12-14]。近年来随着社区肺癌高危人群(一级亲属肺癌家族史、长期吸烟或二手烟或厨房油烟暴露、慢性肺病、环境或职业暴露)低剂量胸部 CT 的开展和居民健康意识的提高, NSCLC 早期诊断率显著提高^[12, 15-16]。对

于 I ~ II 期 NSCLC 患者,根治性手术切除是最佳治疗选择,但 NSCLC 的异质性较高,而 TNM 分期所能体现的因素有限,导致同为 I ~ II 期的 NSCLC 患者可能有着截然不同的预后,部分患者仍然面临较高的复发转移风险^[4]。

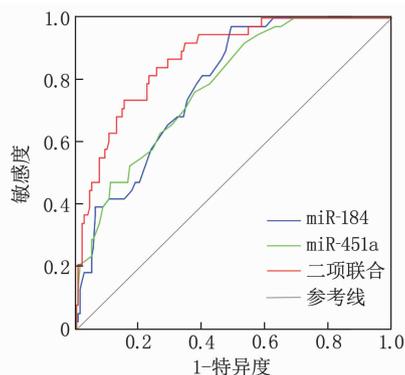


图 1 血清 miR-184、miR-451a 预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的 ROC 曲线

NSCLC 复发转移是多因素、多步骤作用的复杂过程,表观遗传在其中发挥至关重要的作用,miRNA 作为新型表观遗传调控因子,能通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译端中的互补序列结合来抑制靶基因表达,从而调控肿瘤细胞增殖、分化、侵袭及存活,导致 NSCLC 复发转移^[17]。miR-184 定位于人染色体 15q25.1,研究^[18]表明,miR-184 与恶性肿瘤有关,如 miR-184 能靶向下调辅激活剂相关精氨酸甲基转移酶 1,抑制卵巢癌细胞增殖、迁移与侵袭能力;miR-184 能靶向下调锌和无名指基因 3 调控上皮-间质转化进程,进而促进口腔鳞状细胞癌细胞增殖、迁移及侵袭^[19]。LIN T C 等^[20]研究报道,miR-184 表达升高与 NSCLC 患者总生存期延长有关。研究^[21-22]指出,miR-184 异常表达与胶质瘤、透明细胞状肾细胞癌等患者预后不良(复发、死亡)有关,因此推测 miR-184 可能与 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移有关。本研究结果显示, I ~ II A 期 NSCLC 患者血清 miR-184 表达降低,miR-184 升高能降低其术后复发转移风险,其机制可能与 miR-184 能靶向肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 (TNFAIP2)有关。TNFAIP2 作为重要的血管生成素,能促进肿瘤新生血管生成以维持肿瘤细胞恶性进展^[23]。miR-184 升高能靶向下调 TNFAIP2 表达,抑制肿瘤新生血管生成,阻断肿瘤细胞营养供给,从而抑制残留 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移,降低 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移风险^[24]。

miR-451a 定位于人染色体 17q11.2,也被研究^[25]证实与恶性肿瘤有关,如 miR-451a 能靶向下调巨噬细胞移动抑制因子,降低胶质瘤细胞增殖能力。miR-451a 能靶向下调 Kinesin 家族成员 A 表达抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,进而抑制食管鳞状细胞癌细胞顺铂耐药性,

促进肿瘤细胞凋亡^[26]。GAO B 等^[27]研究显示,血浆 miR-451a 表达与肺鳞状细胞癌患者 TNM 分期和总生存期相关。研究^[28-29]指出,miR-451a 异常表达与肝细胞癌、胰腺导管腺癌患者术后复发有关,因此推测 miR-451a 可能与 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移有关。本研究结果显示, I ~ II A 期 NSCLC 患者血清 miR-451a 表达降低,miR-451a 升高能降低其术后复发转移风险,其机制可能是 miR-451a 升高能靶向下调转录激活因子 2,减少细胞 DNA 损伤和线粒体破坏,抑制残留 NSCLC 细胞迁移和侵袭,从而降低 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移风险^[30]。同时,miR-451a 升高还能靶向淋巴特异性解旋酶抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路激活,抑制残留 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移,从而降低 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移风险^[31]。

本研究结果还显示, II A 期、低分化、术后辅助化疗会增加患者术后复发转移风险,说明 I ~ II A 期 NSCLC 患者肿瘤细胞浸润程度更高,因此术后复发转移风险更高。本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-184 表达最佳截断值为 0.69 时,预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的 AUC 为 0.785;血清 miR-451a 表达最佳截断值为 0.55 时,预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的 AUC 为 0.782;血清 miR-184、miR-451a 表达联合预测 I ~ II A 期 NSCLC 根治术后复发转移的 AUC 为 0.874,提示血清 miR-184、miR-451a 表达可能成为 I ~ II A 期 NSCLC 患者根治术后复发转移的辅助预测指标,同时检测血清 miR-184、miR-451a 能更好地指导临床决策,改善患者预后。

综上所述,血清 miR-184、miR-451a 低表达与 I ~ II A 期 NSCLC 患者根治术后复发转移有关,血清 miR-184 联合 miR-451a 预测 I ~ II A 期 NSCLC 患者根治术后复发转移的价值较高。

参考文献

- [1] 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.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤

- 学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819 - 3835.
- [4] 周来燕, 卢轴. 早期非小细胞肺癌术后复发的预测因子[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(7): 650 - 655.
- [5] 袁月, 李琳. 非小细胞肺癌根治术后复发转移危险因素研究进展[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2023, 9(1): 40 - 45.
- [6] 张吉瑞, 汤佳琦, 夏轴轴. miRNA 在非小细胞肺癌诊断和治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(1): 4 - 7, 25.
- [7] CHEN P Y, LI X D, MA W N, *et al.* Comprehensive Transcriptomic Analysis and Experimental Validation Identify lncRNA HOXA-AS2/miR-184/COL6A2 as the Critical ceRNA Regulation Involved in Low-Grade Glioma Recurrence [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4999 - 5016.
- [8] YOSHIKAWA Y, FUKUNAGA M, TAKAHASHI J, *et al.* Identification of the minimum combination of serum microRNAs to predict the recurrence of colorectal cancer cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(1): 233 - 243.
- [9] 王蕾, 欧宗兴. 血清外泌体 miR-184 在非小细胞肺癌中的表达水平及其诊断效能[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2018, 44(3): 31 - 36.
- [10] LI C Y, YIN Y H, LIU X, *et al.* Non-small cell lung cancer associated microRNA expression signature: integrated bioinformatics analysis, validation and clinical significance[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24564 - 24578.
- [11] AMIN M B, MAHUL B, AMIN S B, *et al.* American joint committee on cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 103 - 111.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会. 早期肺癌诊断中国专家共识(2023 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(1): 1 - 18.
- [13] 苏芳, 石志浩, 赵静, 等. 血浆 lncRNA-SNHG20 和 lncRNA-TCF7 表达对非小细胞肺癌的诊断价值研究[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(7): 35 - 39, 92.
- [14] 郑昌言, 蒋家豪, 宋戈, 等. 靶向人表皮生长因子受体 3 治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 药学进展, 2023, 47(9): 706 - 716.
- [15] 中国肺癌早诊早治专家组, 中国西部肺癌研究协作中心. 中国肺癌低剂量 CT 筛查指南(2023 年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(1): 1 - 9.
- [16] 罗鑫, 孙继红, 李佳妮, 等. 新一代表皮生长因子受体 - 酪氨酸激酶抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 药学进展, 2022, 46(05): 369 - 378.
- [17] 胡锡麟, 田凯华. 表观遗传修饰调控微小 RNA 表达在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(7): 582 - 588.
- [18] 李少儒, 李燕, 刘珊, 等. lncRNA SNHG11 通过抑制 miR-184/CARM1 信号轴促进卵巢癌生长[J]. 天津医药, 2023, 51(6): 561 - 567.
- [19] 辛欣, 綦成, 王昕. miR-184 靶向 ZNRF3 调控口腔鳞状细胞癌增殖和转移的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(5): 1075 - 1080.
- [20] LIN T C, LIN P L, CHENG Y W, *et al.* MicroRNA-184 downregulated by the microRNA-21 promotes tumor malignancy and poor outcomes in non-small cell lung cancer via targeting CDC25A and c-Myc[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 12(Suppl 3): S1532 - S1539.
- [21] 郎博娟, 马金阳, 胡余昌, 等. 胶质瘤中 microRNA-184 的表达及其预后价值[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(5): 483 - 487.
- [22] LIU W, MA C, XU H, *et al.* miR-184-5p inhibits cell proliferation, invasion and predicts prognosis of clear cell renal cell carcinoma by targeting NUS1 dehydrololichyl diphosphate synthase subunit: Results from large-scale comprehensive identification and validation [J]. *J Cancer*, 2022, 13(5): 1398 - 1409.
- [23] JIA L, SHI Y, WEN Y, *et al.* The roles of TNFAIP2 in cancers and infectious diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5188 - 5195.
- [24] 杨华军, 何金英, 王广, 等. miR-184 靶向 TNFAIP2 调控肺癌血管新生的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1948 - 1952.
- [25] 吴伟川, 刘磊峰, 门东海, 等. miR-451a 通过下调巨噬细胞移动抑制因子抑制胶质瘤增殖的研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1649 - 1653, 1659.
- [26] 刘曦, 王海东, 吴蔚, 等. miR-451a/KIF2A 轴对食管鳞状细胞癌顺铂耐药的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(2): 144 - 150.
- [27] GAO B, LI R, SONG X, *et al.* miR-139-5p and miR-451a as a diagnostic biomarker in LUSC[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2023, 8(16): 313 - 323.
- [28] 姜经航, 郭哲, 杨浩洁, 等. 肝细胞癌根治术后早期复发相关 microRNAs 的筛选[J]. 中国癌症防治杂志, 2014(3): 224 - 229.
- [29] TAKAHASHI K, HNUMA H, WADA K, *et al.* Usefulness of exosome-encapsulated microRNA-451a as a minimally invasive biomarker for prediction of recurrence and prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(2): 155 - 161.
- [30] SHEN Y Y, CUI J Y, YUAN J, *et al.* MiR-451a suppressed cell migration and invasion in non-small cell lung cancer through targeting ATF2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(17): 5554 - 5561.
- [31] CUI J, WANG J, SHEN Y, *et al.* Suppression of HELLS by miR-451a represses mTOR pathway to hinder aggressiveness of SCLC [J]. *Genes Genomics*, 2021, 43(2): 105 - 114.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)