

消化系统肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002474

胃癌淋巴结转移与 microRNA 表达水平的相关性分析

王 淋, 朱梦佳, 杨慧萍, 蔡萌强, 赵文霞
(河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

【摘要】目的:探究胃癌发生淋巴结转移与 microRNA 表达水平的相关性,寻找胃癌治疗的潜在靶点。**方法:**下载公共数据库 TCGA 胃癌患者的临床病理信息及 miRNA 表达情况,根据病理是否存在淋巴结转移分为淋巴结转移阳性组和淋巴结转移阴性组。连续变量资料采用独立样本 *t* 检验评估 2 组之间是否存在差异,分类变量资料采用卡方检验评估 2 组间是否存在差异,将单因素分析 $P \leq 0.01$ 的研究指标纳入 logistic 多因素回归分析。**结果:**单因素分析提示 71 个 miRNA 的表达水平在 2 组间差异有统计学意义,2 组间肿瘤的 T 分期和肿瘤的分化程度存在差异。Logistic 多因素回归分析显示:hsa-mir-3940 ($OR=0.713, 95\%CI=0.524 \sim 0.970$), hsa-mir-495 ($OR=1.479, 95\%CI=1.115 \sim 1.963$), hsa-mir-580 ($OR=0.646, 95\%CI=0.441 \sim 0.946$), hsa-mir-6720 ($OR=1.366, 95\%CI=1.018 \sim 1.834$), hsa-mir-935 ($OR=0.862, 95\%CI=0.747 \sim 0.994$), T 分期 ($OR=2.831, 95\%CI=1.728 \sim 4.639$)。**结论:**胃癌组织中 hsa-mir-3940、hsa-mir-495、hsa-mir-580、hsa-mir-6720、hsa-mir-935 的表达及 T 分期是影响患者淋巴结转移的独立影响因素。

【关键词】胃癌;淋巴结转移;微小 RNA

【中图分类号】R735.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-11-05

Correlation analysis between lymph node metastasis and microRNA expression in gastric cancer

Wang Lin, Zhu Mengjia, Yang Huiping, Cai Mengqiang, Zhao Wenxia

(The First College of Clinical Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between lymph node metastasis and microRNA expression in gastric cancer, so as to find the potential target of gastric cancer treatment. **Methods:** The clinical pathological information and miRNA expression of gastric cancer patients from the public database TCGA were downloaded. Patients were divided into the lymph node metastasis positive group and the lymph node metastasis negative group in accordance with the lymph node metastasis. Independent sample *t*-test was used to evaluate the continuous variable data of the two groups, chi square test was used to evaluate the difference between the two groups, and factors with single factor analysis $P \leq 0.01$ were included into the logistic multiple factor regression analysis. **Results:** Single factor analysis indicated that the expression level of 71 miRNAs had statistically significant difference between the two groups, and tumor T stage and tumor differentiation had significant difference between the two groups. Logistic regression analysis showed that: hsa-mir-3940 ($OR=0.713, 95\%CI=0.524 \sim 0.970$), hsa-mir-495 ($OR=1.479, 95\%CI=1.115 \sim 1.963$), hsa-mir-580 ($OR=0.646, 95\%CI=0.441 \sim 0.946$), hsa-mir-6720 ($OR=1.366, 95\%CI=1.018 \sim 1.834$), hsa-mir-935 ($OR=0.862, 95\%CI=0.747 \sim 0.994$), T stage ($OR=2.831, 95\%CI=1.728 \sim 4.639$). **Conclusion:** The expression of hsa-mir-3940, hsa-mir-495, hsa-mir-580, hsa-mir-6720, hsa-mir-935 and T stage in the gastric cancer tissue are independent influencing factors of lymph node metastasis.

【Key words】gastric cancer; lymph node metastasis; microRNA

胃癌(gastric cancer, GC)是我国发病率仅次于肺癌的第二大恶性肿瘤,全球每年新发 GC 病例大约

120万,其中 40%来自中国^[1]。手术切除是治疗 GC 的主要手段,也是治愈 GC 的唯一方法。根治性手术应当完整切除原发病灶,并彻底清扫区域淋巴结^[1],由此可见,淋巴结转移在 GC 的治疗中起着重要的作用,且淋巴结转移在一定程度上决定着 GC 患者的预后^[2]。研究表明,淋巴结转移率对患者预后的预测

作者介绍:王 淋, Email: 894234328@qq.com,

研究方向:消化系统疾病的研究和治疗。

通信作者:赵文霞, Email: 18838243139@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200619.1617.029.html>

(2020-06-22)

优于病理 T 分期^[3]。影响 GC 发生淋巴结转移的影响因素较多,大多围绕肿瘤的病理特征^[4-6]、术前的肿瘤标志物^[7]和某些特定的炎症指标^[8],但是各中心研究得到的结论尚未完全统一。随着分子生物学的进展,人们对非编码 RNA 在肿瘤中的影响有了更为深刻的认识,微小 RNA(microRNA,miRNA)对肿瘤的恶性行为有着重要的调节作用^[9]。miRNA 更是成为近年来的研究热点之一。GC 发生淋巴结转移是否与 miRNA 相关,与哪些 miRNA 有关,目前尚无统一结论。TCGA 计划是通过基因组测序与芯片技术,描绘人类肿瘤的基因表达情况,包含大量肿瘤基因表达数据^[9]。本研究以 UCSC Xena(<https://xenabrowser.net/datapages/>)下载的表型、miRNA 表达数据(GDC TCGA Stomach Cancer)为依托,将患者分为淋巴结转移阳性组和阴性组,旨在探索 GC 发生淋巴结转移与 miRNA 表达水平的相关性,以期能够帮助寻找 GC 治疗的可能潜在靶点。

1 研究方法

1.1 研究样本来源及纳入和排除标准

在 TCGA 数据网络平台 UCSC Xena 网站下载胃癌患者的临床信息数据、生存数据和 miRNA 数据。患者纳入标准:研究指标、临床信息完整的样本;非石蜡或冰冻保存标本;肿瘤组织标本。排除标准:非肿瘤组织样本;未进行 miRNA 测序的样本。miRNA 的纳入标准:在 50%以上的患者中表达且表达水平大于 0。

1.2 研究指标及患者分组

miRNA 表达指标及一般临床病理指标:性别、年龄、T 分期、淋巴结转移、分化程度等。将纳入研究的患者标本按照有无淋巴结转移分为 2 组,即淋巴结转移阳性组和淋巴结转移阴性组。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 23.0 进行数据处理。连续变量资料 2 组间比较应用独立样本 *t* 检验,分类变量资料 2 组间比较应用卡方检验。将 $P \leq 0.01$ 的研究指标纳入 logistic 多因素回归分析,用比值比(OR 值)和 95%CI 来评价联系的紧密性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者的纳入与排除过程及一般特征

研究对象信息的纳入与排除过程如图 1 所示。在 397 例患者中,男性 256 例,女性 141 例,年龄 67(58,73)岁,高-中分化患者 145 例,低分化 252 例,T1~T2 期患者 104 例,T3~T4 期患者 293 例,124 例淋巴结转移阳性,273 例淋巴结转移阴性。患者均来自 TCGA 数据库,具体见表 1。

表 1 397 例患者的一般特征

研究因素	指标值
性别(男:女)	256:141
年龄/岁	67(58,73)
分化程度(高-中分化:低分化)	145:252
T分期(T1~T2:T3~T4)	104:293
淋巴结转移(阳性:阴性)	124:273
患者信息来源	TCGA 数据库

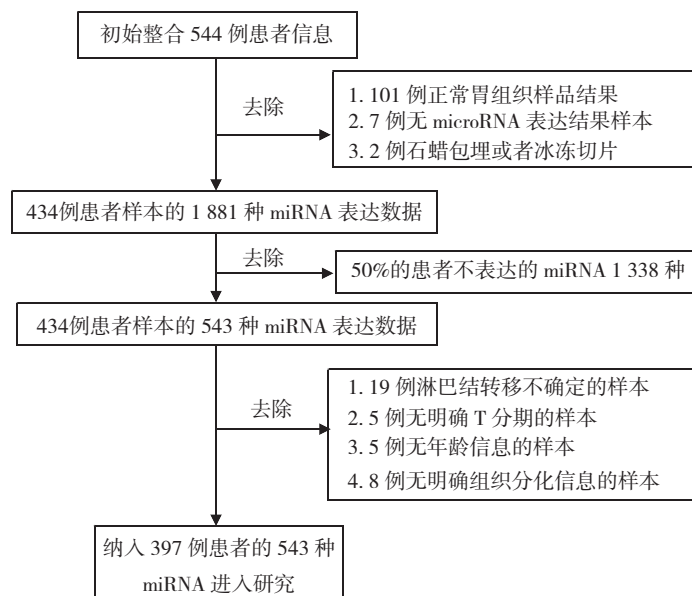


图 1 研究对象信息的纳入与排除过程

2.2 单因素分析各研究指标在淋巴结转移阴性组和阳性组之间的差异

miRNA 的表达水平经独立样本 t 检验可知 71 个 miRNA 的表达水平在 2 组间差异有统计学意义(表 2)。其中 54 种 miRNA 在胃癌转移中可能起到负性调节作用,即淋巴结转移阴性组中的表达水平相对高于淋巴结转移阳性组,17 种 miRNA 在胃癌淋巴结转移中可能起到正性调节作用,即淋巴结阴性组的表达水平相对低于淋巴结阳性组。卡方检验显示,2 组间比较肿瘤的 T 分期分布差异有统计学意义($\chi^2=$

20.797, $P=0.000$),肿瘤的分化程度差异有统计学意义($\chi^2=4.770$, $P=0.029$),而性别、年龄与淋巴结是否转移无关(表 3)。

2.3 397 例胃癌患者是否发生淋巴结转移的多因素回归分析

Logistic 多因素回归分析显示,hsa-mir-3940($OR=0.713$, $95\%CI=0.524\sim0.970$),hsa-mir-495($OR=1.479$, $95\%CI=1.115\sim1.963$),hsa-mir-580($OR=0.646$, $95\%CI=0.441\sim0.946$),hsa-mir-6720($OR=1.366$, $95\%CI=1.018\sim1.834$),hsa-mir-935($OR=0.862$, $95\%CI=0.747\sim0.994$),T 分期($OR=2.831$, $95\%CI=1.728\sim4.639$)(表 4)。

表 2 397 例胃癌患者淋巴结转移阳性组和阴性组的 miRNA 表达水平的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

研究因子	P 值	淋巴结转移		相关性	研究因子	P 值	淋巴结转移		相关性
		阴性组	阳性组				阴性组	阳性组	
hsa-mir-3940	0	1.124 ± 0.829	0.795 ± 0.719	-	hsa-mir-3928	0.019	1.185 ± 0.817	0.999 ± 0.685	-
hsa-mir-6842	0	1.846 ± 0.826	1.554 ± 0.682	-	hsa-mir-23a	0.020	11.509 ± 0.616	11.355 ± 0.605	-
hsa-mir-2277	0.001	1.079 ± 0.734	0.840 ± 0.617	-	hsa-mir-4677	0.020	3.152 ± 0.879	2.943 ± 0.804	-
hsa-mir-760	0.001	1.109 ± 0.896	0.844 ± 0.695	-	hsa-mir-639	0.020	0.590 ± 0.585	0.461 ± 0.471	-
hsa-mir-6720	0.002	0.806 ± 0.870	1.082 ± 0.775	+	hsa-mir-100	0.021	10.900 ± 1.437	11.229 ± 1.248	+
hsa-mir-92b	0.002	6.772 ± 1.006	6.461 ± 0.909	-	hsa-mir-26a-2	0.022	9.718 ± 0.585	9.867 ± 0.608	+
hsa-mir-1306	0.003	3.037 ± 1.003	2.737 ± 0.908	-	hsa-mir-550a-1	0.022	2.198 ± 0.927	1.967 ± 0.927	-
hsa-mir-33b	0.003	2.206 ± 1.295	1.819 ± 1.137	-	hsa-mir-766	0.022	3.013 ± 0.883	2.801 ± 0.838	-
hsa-mir-495	0.003	2.994 ± 0.724	3.217 ± 0.889	+	hsa-mir-26a-1	0.024	9.716 ± 0.580	9.862 ± 0.607	+
hsa-mir-744	0.004	5.013 ± 1.075	4.705 ± 0.948	-	hsa-mir-652	0.025	5.171 ± 1.011	4.941 ± 0.911	-
hsa-mir-935	0.005	2.526 ± 1.743	2.038 ± 1.517	-	hsa-mir-769	0.025	4.691 ± 0.831	4.502 ± 0.753	-
hsa-mir-130a	0.006	5.629 ± 1.019	5.914 ± 0.933	+	hsa-mir-937	0.025	1.909 ± 1.286	1.617 ± 1.150	-
hsa-mir-1343	0.006	0.763 ± 0.679	0.584 ± 0.567	-	hsa-mir-942	0.026	3.611 ± 1.060	3.357 ± 1.042	-
hsa-mir-320b-1	0.006	2.067 ± 0.938	1.812 ± 0.812	-	hsa-mir-1248	0.027	1.678 ± 1.040	1.462 ± 0.830	-
hsa-mir-4449	0.006	0.813 ± 0.960	0.576 ± 0.710	-	hsa-mir-377	0.028	2.053 ± 0.852	2.259 ± 0.872	+
hsa-mir-151a	0.007	11.248 ± 0.733	11.052 ± 0.639	-	hsa-mir-3944	0.028	0.683 ± 0.609	0.537 ± 0.611	-
hsa-mir-3909	0.007	0.472 ± 0.506	0.348 ± 0.372	-	hsa-mir-4762	0.028	0.244 ± 0.319	0.326 ± 0.351	+
hsa-mir-548au	0.007	0.494 ± 0.503	0.359 ± 0.438	-	hsa-mir-561	0.028	0.874 ± 0.711	1.064 ± 0.832	+
hsa-mir-548o	0.007	0.566 ± 0.449	0.441 ± 0.418	-	hsa-mir-653	0.028	2.266 ± 1.158	2.537 ± 1.136	+
hsa-mir-580	0.007	0.860 ± 0.630	0.688 ± 0.562	-	hsa-mir-3130-2	0.030	1.686 ± 1.066	1.459 ± 0.910	-
hsa-mir-1-2	0.008	3.660 ± 2.020	4.118 ± 1.748	+	hsa-mir-1307	0.031	10.553 ± 1.151	10.294 ± 1.084	-
hsa-mir-147b	0.008	2.015 ± 1.523	1.636 ± 1.218	-	hsa-mir-1249	0.032	1.308 ± 0.729	1.161 ± 0.577	-
hsa-mir-195	0.008	4.804 ± 0.972	5.076 ± 0.926	+	hsa-mir-320c-1	0.032	0.736 ± 0.593	0.615 ± 0.484	-
hsa-mir-217	0.008	4.906 ± 1.504	5.311 ± 1.354	+	hsa-mir-3127	0.033	2.674 ± 1.030	2.443 ± 0.985	-
hsa-mir-532	0.008	10.302 ± 1.002	10.037 ± 0.872	-	hsa-let-7c	0.036	9.642 ± 1.483	9.965 ± 1.379	+
hsa-mir-549a	0.008	0.743 ± 0.941	0.529 ± 0.629	-	hsa-let-7d	0.036	9.199 ± 0.807	9.029 ± 0.715	-
hsa-mir-659	0.008	1.215 ± 0.563	1.057 ± 0.545	-	hsa-mir-1276	0.037	0.415 ± 0.528	0.308 ± 0.445	-
hsa-mir-1-1	0.009	3.550 ± 2.066	4.089 ± 1.789	+	hsa-mir-193a	0.040	7.273 ± 0.693	7.107 ± 0.767	-
hsa-mir-197	0.012	8.059 ± 0.915	7.819 ± 0.868	-	hsa-mir-1180	0.042	3.794 ± 1.081	3.568 ± 0.990	-
hsa-mir-3200	0.012	1.987 ± 1.357	1.644 ± 1.204	-	hsa-mir-939	0.042	1.074 ± 0.708	0.932 ± 0.612	-
hsa-mir-7-1	0.012	5.614 ± 1.061	5.321 ± 1.071	-	hsa-mir-551a	0.043	0.796 ± 0.845	0.628 ± 0.723	-
hsa-mir-320c-2	0.014	0.564 ± 0.593	0.431 ± 0.450	-	hsa-mir-2115	0.044	0.453 ± 0.564	0.345 ± 0.457	-
hsa-mir-29c	0.015	10.741 ± 0.915	10.997 ± 0.987	+	hsa-mir-30a	0.045	13.294 ± 1.153	13.521 ± 0.983	+
hsa-mir-331	0.017	4.567 ± 0.965	4.322 ± 0.937	-	hsa-mir-3615	0.047	2.654 ± 0.917	2.453 ± 0.935	-
hsa-mir-4664	0.018	0.934 ± 0.861	0.742 ± 0.685	-	hsa-mir-5001	0.047	0.845 ± 0.634	0.720 ± 0.551	-
hsa-mir-320b-2	0.019	2.500 ± 1.098	2.246 ± 0.940	-					

注:相关性 + 表示正相关,即淋巴结转移阳性组的表达水平相对高于淋巴结阴性组;相关性 - 表示负相关,即淋巴结转移阳性组表达水平相对低于淋巴结阴性组

表 3 卡方检验分析分类变量资料与是否发生淋巴结转移的关 (n)

因素		淋巴结转移		χ^2 值	P 值
		阴性组	阳性组		
年龄/岁	≥ 60	88	182	0.725	0.394
	< 60	36	91		
性别	男	76	180	0.803	0.370
	女	48	93		
T分期	T1~T2	51	53	20.797	0.000
	T3~T4	73	220		
分化程度	高中分化	55	90	4.770	0.029
	低分化	69	183		

表 4 397 例胃癌患者是否发生淋巴结转移的多因素回归分析

研究因子	β	P	OR	95%CI	
				下限	上限
hsa-mir-3940	-0.338	0.031	0.713	0.524	0.970
hsa-mir-495	0.392	0.007	1.479	1.115	1.963
hsa-mir-580	-0.437	0.025	0.646	0.441	0.946
hsa-mir-6720	0.312	0.038	1.366	1.018	1.834
hsa-mir-935	-0.149	0.041	0.862	0.747	0.994
T分期(T1~T2 : T3~T4)	1.041	0.000	2.831	1.728	4.639

3 讨 论

GC是世界上最常见的恶性肿瘤之一,是我国癌症相关死亡的重要原因之一。GC是以淋巴转移为主要转移途径的肿瘤,同时淋巴结转移与否也是影响GC治疗方式的主要因素之一。周荣健等^[3]对995例GC患者研究发现,淋巴结转移是影响患者术后生存的重要因素,与肿瘤病理学N分期相比,淋巴结转移率对患者预后生存具有更好的预测作用,D2淋巴结清扫已经被公认为是标准的淋巴结清扫方式。因此较多学者对GC发生淋巴结转移的因素进行研究,主要围绕患者肿瘤的病理特征如肿瘤的大小^[4]、肿瘤的T分期^[5]、脉管侵犯^[6]、神经侵犯^[6]等。也有学者围绕患者术前的血清学因素如肿瘤标志物^[7]、NLR^[8]、PLR^[8]、CAR^[11]及某些特定的分子标志物^[12]等。庞博然等^[4]纳入517例早期GC患者研究认为,肿瘤的直径($OR=1.61$,95%CI=1.03~2.52, $P=0.037$)、肿瘤的浸润深度($OR=2.77$,95%CI=1.66~4.63, $P<0.001$)和淋巴管侵犯($OR=14.74$,95%CI=1.58~137.36, $P=0.018$)是早期GC发生淋巴结转移的独立影响因素。梁建刚等^[5]通过对1456例GC患者资料进行分析认为,手术根治、T分期、M分期、分

化程度、直径是GC发生淋巴结转移的独立影响因素。由此可见GC发生淋巴结转移与肿瘤的T分期具有显著的相关性。本研究也表明GC的T分期($OR=2.831$,95%CI=1.728~4.639)是GC发生淋巴结转移的独立影响因素,T分期越高则患者出现淋巴结转移的可能性越大。

随着分子生物学的发展,除了基因突变引起的肿瘤发生发展以外,越来越多的研究表明肿瘤细胞内的非编码RNA在肿瘤的发生发展过程中起至关重要的作用^[13-14]。非编码RNA包括大于200个碱基的长链非编码RNA和小于200个碱基的小非编码RNA,既往研究表明长链非编码RNA在肿瘤进展中具有重要作用^[13],同时小非编码RNA在肿瘤的发生发展中也有着重要作用,并常常与长链非编码RNA通过海绵样作用来共同影响肿瘤细胞的生物学行为^[15]。GC患者组织中哪些miRNA的表达水平异常与发生淋巴结转移有关,尚且没有确定。

本研究表明 hsa-mir-495 ($OR=1.479$,95%CI=1.115~1.963)是GC发生淋巴结转移的独立相关因素。既往研究表明 hsa-mir-495 的表达异常在多种肿瘤中具有重要作用,如非小细胞肺癌^[16]、结直肠癌^[17]、口腔鳞状细胞癌^[18]等。同样,在GC中 hsa-mir-495 也具有重要调节作用。肝再生磷酸酶3与胃癌的侵袭、转移有着重要关系,进一步研究表明 hsa-mir-495 和 hsa-mir-551a 可以靶向抑制肝再生磷酸酶3来抑制胃癌细胞的侵袭与迁移^[19]。Wang H 等^[20]研究表明 hsa-mir-495 可以直接抑制高迁移率族蛋白A2的表达,进而影响胃癌细胞的侵袭和迁移。众多研究表明 hsa-mir-495 在肿瘤内倾向于扮演肿瘤抑制因子的作用,但本研究中淋巴结转移阳性组的表达量却高于阴性组的表达(3.22 ± 0.89 vs. 2.94 ± 0.72 , $P=0.003$)。虽然与既往研究结果不同,但仍提示 hsa-mir-495 在GC发生发展中的重要性,并可能成为GC治疗的潜在靶点。

本研究表明 hsa-mir-580 ($OR=0.646$,95%CI=0.441~0.946)是GC发生淋巴结转移的独立影响因素。既往研究表明,hsa-mir-580在多种肿瘤中发挥重要作用。Nairismägi ML 等^[21]研究表明 hsa-mir-580 是 TWIST1 的负性调节因子,能够抑制乳腺癌细胞系 MCF-10A 细胞系的侵袭和迁移,该研究表明 hsa-mir-580 属于一种肿瘤抑制因子。Zhang T 等^[22]研究表明 hsa-mir-580 虽然预测上可以和 STR 区

域结合,调节食管癌相关基因 2 的表达,但在实验中,hsa-mir-580 并不能真正降低食管癌相关基因 2 的表达,hsa-mir-580 在食管癌中具有什么样的作用,仍然有待进一步研究。本研究认为 hsa-mir-580 的表达水平异常是胃癌发生淋巴结转移的独立相关因素,目前在胃癌中对 hsa-mir-580 的研究较少,hsa-mir-580 在 GC 中究竟发挥什么作用值得进一步探讨,因此 hsa-mir-580 可能会成为 GC 转移的潜在治疗靶点。

同时,本研究还发现 hsa-mir-935 ($OR=0.862$, $95\%CI=0.747\sim0.994$) 的表达是 GC 发生淋巴结转移的独立影响因素。然而,目前的研究表明 hsa-mir-935 在肿瘤中有着重要作用,但在不同肿瘤中有着不同的结论,甚至在相同肿瘤中通过不同的靶点也有着不同的作用。Liu X 等^[23]研究证明 hsa-mir-935 可以促进肝癌细胞的增殖和迁移,促进肿瘤的恶性生物学行为。Wang C 等^[24]研究证明在胰腺癌组织中 hsa-mir-935 的表达水平明显高于癌旁组织,进一步的研究表明 hsa-mir-935 可以通过靶向作用于 INPP4A 来抑制肿瘤细胞的增殖和迁移并且抑制肿瘤细胞的凋亡。Yang M 等^[25]研究认为 hsa-mir-935 可以直接靶向抑制 SOX7,促进胃癌细胞的增殖。Peng B 等^[26]研究认为敲除 hsa-mir-935 的表达可以通过与 SOX7 相互作用,增加非小细胞肺癌对紫杉醇的敏感性。这些研究结果表明 hsa-mir-935 作为一种肿瘤促进因子在肿瘤的恶性生物学行为中起着重要作用。也有不同的研究结果,Yan C 等^[27]研究发现胃印戒细胞癌细胞系中 hsa-mir-935 的表达水平明显低于非印戒细胞癌细胞系中的表达水平,并且还发现胃癌中 hsa-mir-935 的表达水平明显低于相应癌旁组织中的表达水平,hsa-mir-935 的表达水平与 Notch1 的表达水平相反,并认为 hsa-mir-935 通过靶向 Notch1 来抑制 GC 的生长、侵袭和迁移。Liu Z 等^[28]研究发现 hsa-mir-935 可以抑制骨肉瘤的增殖和侵袭,进一步研究发现 hsa-mir-935 可以直接作用于高迁移率蛋白组 1 来发挥抑制作用。

以上研究表明,hsa-mir-935 对肿瘤的作用极其复杂,在 GC 中的作用是抑癌因子还是促癌因子,仍待进一步研究,但是这并不妨碍其可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。本研究认为 hsa-mir-935 的表达水平越低,GC 患者越容易发生淋巴结转移。本研究仅局限在胃癌组织内,并不涉及与癌旁组织中的表

达水平比较,因此 hsa-mir-935 的作用仍需进一步研究来证实。

此外,本研究还发现 hsa-mir-3940 ($OR=0.713$, $95\%CI=0.524\sim0.970$)、hsa-mir-6720 ($OR=1.366$, $95\%CI=1.018\sim1.834$) 是 GC 发生淋巴结转移的独立影响因素。但是目前尚无关于 hsa-mir-3940 和 hsa-mir-6720 的研究,仍然有待进一步探索。

本研究结果提示 71 个 miRNA 的表达水平在 2 组间差异有统计学意义,其中 54 种 miRNA 在胃癌转移中可能起到负性调节作用,即淋巴结转移阴性组中的表达水平相对高于淋巴结转移阳性组,17 种 miRNA 在胃癌淋巴结转移中可能起到正性调节作用,即淋巴结阴性组的表达水平相对低于淋巴结阳性组。这些 miRNA 可能参与了肿瘤细胞内许多重要通路的调节。如多系统肿瘤的研究结果认为 miR-92b 可以通过张力蛋白同源物/蛋白激酶 B^[29]、Kazal 基序富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白^[30]、扭曲蛋白^[31]、Wnt/ β -连环蛋白^[32]信号通路调节肿瘤的生物行为。miR1306 对肿瘤的作用与转化生长因子- β /Smad 信号通路有关^[33],miR33b 可以通过缺氧诱导因子对肿瘤产生调节作用^[34]。miR744^[35]和 miR100^[36]可以通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路发挥作用等。本研究所发现的 miRNA 有较多在其他肿瘤中发现与肿瘤的生物行为有关,但在 GC 中尚未被研究,以及部分 miRNA 尚未被研究,因此仍需要进一步探索 miRNA 的表达与 GC 的关系,致力于发现辅助 GC 术后治疗的重要靶点。

综上所述,本研究认为 hsa-mir-3940 ($OR=0.713$, $95\%CI=0.524\sim0.970$)、hsa-mir-495 ($OR=1.479$, $95\%CI=1.115\sim1.963$)、hsa-mir-580 ($OR=0.646$, $95\%CI=0.441\sim0.946$)、hsa-mir-6720 ($OR=1.366$, $95\%CI=1.018\sim1.834$)、hsa-mir-935 ($OR=0.862$, $95\%CI=0.747\sim0.994$)、T 分期 ($OR=2.831$, $95\%CI=1.728\sim4.639$) 是 GC 发生淋巴结转移的独立影响因素,也是进一步研究和治疗 GC 并改善患者预后的潜在靶点。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [2] 邓靖宇,梁 寒. 再谈淋巴结转移对胃癌预后评估的意义[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(2):157-164.
- [3] 周荣健,张 恒,束 平,等. III 期胃癌根治术后预后因素分析

- 及淋巴结转移率对预后的预测价值(附 995 例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(3): 250–258.
- [4] 庞博然, 朱正伦, 李琛, 等. 早期低分化胃癌淋巴结转移危险因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(5): 446–450.
- [5] 梁建刚, 梁寒, 邓靖宇, 等. 1456 例胃癌淋巴结转移规律的临床研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(10): 1154–1160.
- [6] 陈应驹, 彭和平, 磨鹏诗, 等. 胃癌患者淋巴结转移危险因素分析及患者预后分析[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(1): 41–43.
- [7] 白惠惠, 邓靖宇, 梁寒. 血清肿瘤标志物对胃癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(3): 241–245.
- [8] 黄涛, 唐钢. 胃癌患者术前中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比对淋巴结转移预测价值[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(2): 141–143.
- [9] Rahmani F, Ziaemehr A, Shahidsales S, et al. Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT/mTOR signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jcp.29333.
- [10] Tomczak K, Czerwinski P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas(TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1A): 68–77.
- [11] 柳麒, 彭晋, 江换钢, 等. 结合术前 C 反应蛋白白蛋白比值建立预测 cN0 胃癌患者淋巴结转移的列线图模型[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(8): 599–603.
- [12] 郭江涛. 胃癌淋巴结转移的分子标志物研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2017, 23(1): 85–89.
- [13] 徐党辉, 李占峰, 姚建新, 等. 长链非编码 RNA 在肿瘤代谢中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(9): 1719–1725.
- [14] Valihrach L, Androvic P, Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy[J]. Mol Aspects Med, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.mam.2019.10.002.
- [15] Dong X, He X, Guan A, et al. Long non-coding RNA Hotair promotes gastric cancer progression via miR-217-GPC5 axis[J]. Life Sci, 2019, 217: 271–282.
- [16] Li C, Fan K, Qu Y, et al. Deregulation of UCA1 expression may be involved in the development of chemoresistance to cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer via regulating the signaling pathway of microRNA-495/NRF2[J]. J Cell Physiol, 2019[Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jcp.29266.
- [17] Alqurashi N, Hashimi SM, Alowaidi F, et al. miR-496, miR-1185, miR-654, miR-3183 and miR-495 are downregulated in colorectal cancer cells and have putative roles in the mTOR pathway[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 1657–1668.
- [18] Wang Y, Jia L, Wang B, et al. MiR-495/IGF-1/AKT signaling as a novel axis is involved in the epithelial-to-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(5): 1009–1021.
- [19] Li Z, Cao Y, Jie Z, et al. miR-495 and miR-551a inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly interacting with PRL-3[J]. Cancer Lett, 2012, 323(1): 41–47.
- [20] Wang H, Jiang Z, Chen H, et al. MicroRNA-495 inhibits gastric cancer cell migration and invasion possibly via targeting high mobility group AT-hook 2(HMGA2)[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 640–648.
- [21] Nairismägi ML, Vislovukh A, Meng Q, et al. Translational control of TWIST1 expression in MCF-10A cell lines recapitulating breast cancer progression[J]. Oncogene, 2012, 31(47): 4960–4966.
- [22] Zhang T, Zhao D, Wang Q, et al. MicroRNA-1322 regulates E-CRG2 allele specifically and acts as a potential biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(8): 581–590.
- [23] Liu X, Li J, Yu Z, et al. miR-935 promotes liver cancer cell proliferation and migration by targeting SOX7[J]. Oncol Res, 2017, 25(3): 427–435.
- [24] Wang C, Feng Z, Jiang K, et al. Upregulation of microRNA-935 promotes the malignant behaviors of pancreatic carcinoma PANC-1 cells via targeting inositol polyphosphate 4-phosphatase type I gene (INPP4A)[J]. Oncol Res, 2017, 25(4): 559–569.
- [25] Yang M, Cui G, Ding M, et al. miR-935 promotes gastric cancer cell proliferation by targeting SOX7[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 79: 153–158.
- [26] Peng B, Li C, Cai P, et al. Knockdown of miR935 increases paclitaxel sensitivity via regulation of SOX7 in nonsmallcell lung cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 3397–3402.
- [27] Yan C, Yu J, Kang W, et al. miR-935 suppresses gastric signet ring cell carcinoma tumorigenesis by targeting Notch1 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(1): 68–74.
- [28] Liu X, Li Q, Zhao X, et al. MicroRNA-935 inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by directly targeting high mobility group box 1[J]. Oncol Res, 2018, 26(9): 1439–1446.
- [29] Song H, Zhang Y, Liu N, et al. miR-92b regulates glioma cells proliferation, migration, invasion, and apoptosis via PTEN/Akt signaling pathway[J]. J Physiol Biochem, 2016, 72(2): 201–211.
- [30] Zhou Z, Wang Z, Wei H, et al. miR-92b promotes tumor proliferation, migration, and invasion by targeting RECK in osteosarcoma[J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(11): 921–930.
- [31] Liu X, Tian XD, Liu Y, et al. Regulation of twist in the metastasis of non-small cell lung cancer by miR-92b[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(19): 4003–4010.
- [32] Li Q, Shen K, Zhao Y, et al. MiR-92b inhibitor promoted glioma cell apoptosis via targeting DKK3 and blocking the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. J Transl Med, 2013, 11(1): 302.
- [33] Yang L, Du X, Liu L, et al. miR-1306 mediates the feedback regulation of the TGF- β /SMAD signaling pathway in granulosa cells[J]. Cells, 2019, 8(4): E298.
- [34] Zhou Y, Yang C, Wang K, et al. MicroRNA-33b inhibits the proliferation and migration of osteosarcoma cells via targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Oncol Res, 2017, 25(3): 397–405.
- [35] Zhou W, Li Y, Gou S, et al. MiR-744 increases tumorigenicity of pancreatic cancer by activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 37557–37569.
- [36] Lu Y, Zhao X, Liu Q, et al. lncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β -catenin signaling[J]. Nat Med, 2017, 23(11): 1331–1341.