

• 论 著 •

乙型肝炎病毒相关性肝细胞肝癌患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达及临床意义*

王继绪, 张国栋, 陈茂丽, 韩永峰

山东第一医科大学附属人民医院感染科, 山东济南 271199

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝细胞肝癌(HCC)患者血清微小核糖核酸(miR)-125a-5p、miR-127-3p 表达及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 10 月该院收治的 90 例 HBV 相关性 HCC 患者作为 HBV 相关性 HCC 组。另选取同期该院的 90 例体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达。分析 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 患者病理特征的关系。根据 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达的平均值分为高、低表达组,通过 Kaplan-Meier 法绘制各组不同的生存曲线。通过 Cox 回归分析影响 HBV 相关性 HCC 患者预后的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达对 HBV 相关性 HCC 患者死亡的预测价值。结果 HBV 相关性 HCC 组血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 相对表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移的 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,miR-125a-5p 高表达组 3 年总生存率(64.58%)高于 miR-125a-5p 低表达组(38.10%),miR-127-3p 高表达组 3 年总生存率(66.00%)高于 miR-127-3p 低表达组(35.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.770, 9.507, P = 0.005, 0.002$)。HBV 相关性 HCC 患者死亡的独立危险因素为肿瘤最大径 ≥ 5 cm、低分化、有脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移,其独立保护因素为 miR-125a-5p、miR-127-3p 升高。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达联合预测的曲线下面积(AUC)为 0.907,高于血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达单独预测的 AUC(0.790、0.787),差异有统计学意义($Z = 2.691, 3.152, P = 0.007, 0.002$)。结论 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 低表达,与肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期和预后有关,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达联合对 HBV 相关性 HCC 患者预后具有较高的预测价值。

关键词:乙型肝炎病毒相关性肝细胞肝癌; 微小核糖核酸-125a-5p; 微小核糖核酸-127-3p; 病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.013

中图法分类号:R735.7;R512.62

文章编号:1673-4130(2024)15-1860-07

文献标志码:A

Serum miR-125a-5p, miR-127-3p expression and clinical significance in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma*

WANG Jixu, ZHANG Guodong, CHEN Maoli, HAN Yongfeng

Department of Infectious Diseases, Shandong First Medical University Affiliated People's Hospital, Ji'nan, Shandong 271199, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum microRNA (miR)-125a-5p, miR-127-3p expression and clinical significance in patients with hepatitis B virus(HBV)-associated hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** A total of 90 HBV-associated HCC patients admitted to a hospital from January 2018 to October 2020 were selected as the HBV-associated HCC group. Another 90 healthy subjects from the same period were selected as the control group. Serum miR-125a-5p and miR-127-3p expressions were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. To analyze the relationship between miR-125a-5p and miR-127-3p expression and pathological features of patients with HBV-associated HCC. Patients with HBV-associated HCC were divided into high and low expression groups according to the mean values of serum miR-125a-5p and miR-127-3p expression, and the different survival curves of each groups were plotted by the Kaplan-Meier method. Factors affecting the prognosis of patients with HBV-associated HCC were analyzed by Cox regression, and the predictive value of serum miR-125a-5p and miR-127-3p expression on the death of patients

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2020WS063)。

作者简介:王继绪,男,副主任医师,主要从事感染性疾病诊疗研究。

with HBV-associated HCC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The relative expression levels of miR-125a-5p and miR-127-3p in HBV-associated HCC group were lower than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were significant differences in the expression of miR-125a-5p and miR-127-3p in serum of HBV-associated HCC patients with different tumor size, differentiation degree, vascular invasion, TNM stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 3-year overall survival rate (64.58%) of the group with high expression of miR-125a-5p was higher than that of the group with low expression of miR-125a-5p (38.10%). The 3-year overall survival rate of miR-127-3p high expression group (66.00%) was higher than that of miR-127-3p low expression group (35.00%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 7.770, 9.507, P = 0.005, 0.002$). The independent risk factors for death in HBV-associated HCC patients were maximum tumor diameter ≥ 5 cm, low differentiation, vascular invasion, TNM stage III-IV, and lymph node metastasis, and the independent protective factors were elevated miR-125a-5p and miR-127-3p. ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of serum miR-125a-5p and miR-127-3p expression was 0.907, which was significantly higher than the AUC for the individual prediction of serum miR-125a-5p and miR-127-3p expression (0.790, 0.787), with a statistically significant difference ($Z = 2.691, 3.152, P = 0.007, 0.002$). **Conclusion** The low expression of serum miR-125a-5p and miR-127-3p in HBV-associated HCC patients is related to tumor maximum diameter, differentiation degree, vascular invasion, TNM stage and prognosis. The combined expression of serum miR-125a-5p and miR-127-3p has a high predictive value for the prognosis of HBV-associated HCC patients.

Key words: hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma; microRNA-125a-5p; microRNA-127-3p; pathological features; prognosis

原发性肝细胞肝癌(HCC)是全球第6大恶性肿瘤和第3位癌症死亡原因^[1-3]。乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国HCC发病最常见的病因,84%的HCC由HBV感染导致,尽管近年来其诊治水平明显进步,但病死率并未显著降低^[4]。有研究表明,微小核糖核酸(miR)异常表达在HBV相关性HCC过程中扮演重要角色^[5]。miR-125a-5p在乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中异常表达,miR-127-3p在乳头状甲状腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤中异常表达,与癌细胞增殖、迁移、侵袭和预后有关^[6-9]。有学者报道,miR-125a-5p、miR-127-3p在HBV相关性HCC患者的肿瘤细胞中异常表达^[10-11]。然而,关于HBV相关性HCC患者血清miR-125a-5p、miR-127-3p的表达及临床意义尚不清楚,本研究旨在探讨HBV相关性HCC患者血清miR-125a-5p、miR-127-3p表达与病理特征和预后的关系,以期改善HBV相关性HCC患者预后提供更多依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2020年10月本院收治的90例HBV相关性HCC患者作为HBV相关性HCC组,男55例、女35例,年龄31~76岁, ≥ 60 岁47例、 < 60 岁43例;肿瘤位置:左叶、右叶、跨叶分别有38例、44例、8例;甲胎蛋白: $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 、 $< 400 \mu\text{g/L}$ 分别有77例、13例;肿瘤数目:单发、多发分别有40例、50例;肿瘤最大径: $\geq 5 \text{ cm}$ 、 $< 5 \text{ cm}$ 分别有40例、50例;分化程度:低分化、中高分化分别有23例、67例;脉管侵犯:有脉管侵犯43例,无脉管侵犯47例;TNM分期:I~II期、III~IV期分别有59

例、31例^[12];淋巴结转移:有淋巴结转移30例,无淋巴结转移60例。另选取同期本院的90例体检健康者作为对照组,男57例、女33例,年龄28~75岁, ≥ 60 岁45例、 < 60 岁45例。两组年龄和性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)病理诊断初次确诊为HCC;(3)HBV感染经HBV-DNA检测确诊;(4)资料完整;(5)TNM分期为I~IV期^[12]。排除标准:(1)合并梅毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒等感染;(2)妊娠及哺乳期女性;(3)入院前已接受任何抗肿瘤治疗;(4)精神疾病、自身免疫性疾病;(5)严重肝肾功能障碍;(6)肝移植;(7)预计生存期小于3个月;(9)拒绝随访;(10)合并其他部位恶性肿瘤。本研究经本院伦理委员会批准,患者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法 采集HBV相关性HCC患者入院次日和对照组体检时3 mL空腹静脉血,1 500 $\times$ g离心(15 cm半径)10 min,取上层血清加入爱必信(上海)生物科技有限公司提供的TRIzol试剂(编号:abs9331)提取总RNA,使用上海邦景实业有限公司提供的逆转录试剂盒(编号:BJ-PJ6639)逆转录为互补DNA。参考SYBR[®] Premix Ex Taq[™]试剂盒(上海善然生物科技有限公司,编号:RR820A)说明书,使用全自动数字聚合酶链式反应仪(森西赛智科技有限公司,型号:Drop A200)进行扩增。染料法20 μL 体系:10 $\times$ buffer 2 μL 、dNTP 0.4 μL 、氯化镁 1.2 μL 、Taq 0.3 μL 、染料 1 μL 、灭菌ddH₂O 13.1 μL 、上下游引物各0.5 μL 、互补DNA 1 μL 。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min 1次,

95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s 30 次, 95 ℃ 15 s 30 次; 熔解曲线: 60 ℃ 升至 (每 15 s 升温 0.3 ℃) 95 ℃。以 U6 为内参, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法表示血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 相对表达水平。miR-125a-5p 上游引物 5'-CTGTCACCTTCTCGAATCCACTG-3', 下游引物 5'-GGTGATGGGGAACCTTGAGAT-3'; miR-127-3p 上游引物 5'-CAAACGGCTGTGGAGGTAATCT-3', 下游引物 5'-GCCCTTGAAGAAAACGCAGC-3'; U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。使用武汉百意欣生物技术有限公司提供的甲胎蛋白酶联免疫吸附试验法试剂盒检测甲胎蛋白。

1.3 随访 根据 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达的平均值分为 miR-125a-5p 高、低表达组和 miR-127-3p 高、低表达组。所有患者均按照文献[13]接受相关治疗, 治疗后通过电话、门诊、网络等随访 3 年, 起始于 2018 年 1 月, 截止 2023 年 10 月或死亡或失访, 统计不同血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 高、低表达组患者 3 年总生存率。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS28.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较行 t 检验, 多组比较行方差分析, 组间两两比较行 LSD 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 两组比较行 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达 HBV 相关性 HCC 患者的

生存曲线, Cox 回归分析影响 HBV 相关性 HCC 患者预后的因素, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达对 HBV 相关性 HCC 患者死亡的预测价值。Delong 检验比较血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达单独与联合预测的曲线下面积 (AUC), 检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达比较 HBV 相关性 HCC 组血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 相对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 两组血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-125a-5p	miR-127-3p
HBV 相关性 HCC 组	90	0.67±0.18	0.40±0.07
对照组	90	0.98±0.13	0.56±0.08
<i>t</i>		-13.242	-13.914
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 患者病理特征的关系 不同肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移的 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 患者病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

病理参数	<i>n</i>	miR-125a-5p	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	miR-127-3p	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别							
男	55	0.67±0.18	-0.129	0.898	0.40±0.07	-0.137	0.892
女	35	0.68±0.18			0.40±0.08		
年龄							
≥60 岁	47	0.66±0.18	-0.594	0.554	0.40±0.07	-0.585	0.560
<60 岁	43	0.69±0.17			0.41±0.07		
肿瘤位置							
左叶	38	0.67±0.19	0.049	0.953	0.40±0.07	0.148	0.863
右叶	44	0.68±0.17			0.40±0.07		
跨叶	8	0.68±0.16			0.41±0.07		
甲胎蛋白							
≥400 μg/L	77	0.66±0.17	-1.236	0.220	0.40±0.07	-1.262	0.210
<400 μg/L	13	0.73±0.19			0.42±0.06		
肿瘤数目							
单发	40	0.64±0.18	-1.420	0.159	0.39±0.07	-1.447	0.152
多发	50	0.70±0.17			0.41±0.07		
肿瘤最大径							
≥5 cm	40	0.63±0.18	-2.063	0.042	0.38±0.07	-2.074	0.041
<5 cm	50	0.71±0.17			0.41±0.07		
分化程度							
低分化	23	0.58±0.18	-2.934	0.004	0.36±0.06	-3.082	0.003
中高分化	67	0.70±0.17			0.41±0.07		
脉管侵犯							
有	43	0.63±0.19	-2.574	0.012	0.38±0.07	-2.525	0.013
无	47	0.72±0.15			0.42±0.07		

续表 2miR-125a-5p、miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 患者病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

病理参数	<i>n</i>	miR-125a-5p	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	miR-127-3p	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
TNM 分期							
I ~ II 期	59	0.71 ± 0.16	2.769	0.007	0.42 ± 0.07	2.763	0.007
III ~ IV 期	31	0.61 ± 0.18			0.37 ± 0.07		
淋巴结转移							
有	30	0.51 ± 0.19	4.985	<0.001	0.33 ± 0.07	5.111	<0.001
无	60	0.70 ± 0.16			0.41 ± 0.07		

2.3 不同 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达的 HBV 相关性 HCC 患者 3 年总生存率比较 随访 3 年,90 例 HBV 相关性 HCC 患者无失访病例,死亡 43 例,3 年总生存率为 52.22%(47/90)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,miR-125a-5p 高表达组(miR-125a-5p ≥ 0.67,48 例)3 年总生存率为 64.58%(31/48),高于 miR-125a-5p 低表达组(miR-125a-5p < 0.67,42 例)3

年总生存率[38.10%(16/42)],miR-127-3p 高表达组(miR-127-3p ≥ 0.40,50 例)3 年总生存率为 66.00%(33/50),高于 miR-127-3p 低表达组(miR-127-3p < 0.40,40 例)3 年总生存率[35.00%(14/40)],差异有统计学意义($\chi^2 = 7.770、9.507, P = 0.005、0.002$)。见图 1。

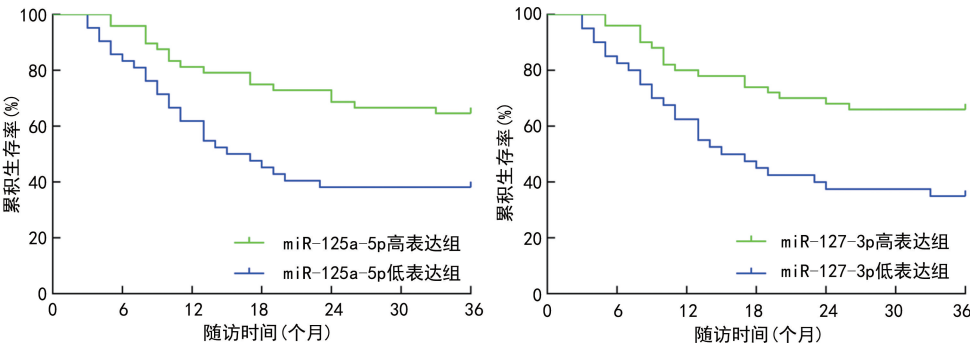


图 1 不同 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达的 HBV 相关性 HCC 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 HBV 相关性 HCC 患者预后的 Cox 回归分析 以 HBV 相关性 HCC 患者预后(死亡/存活 = 1/0)为因变量,随访时间为时间变量,单因素分析有差异项目[年龄(≥60 岁/<60 岁 = 1/0)、甲胎蛋白(≥400 μg/L/<400 μg/L = 1/0)、肿瘤最大径(≥5 cm/<5 cm = 1/0)、分化程度(低分化/中高分化 = 1/0)、脉管侵犯(有/无 = 1/0)、TNM 分期(III 期/I ~ II 期 = 1/0)、淋巴结转移(有/无 = 1/0)、miR-125a-5p(原值录入)、miR-127-3p(原值录入)为自变量,建立 HBV 相关性 HCC 患者预后的多因素 Cox 回归模型。HBV 相关性 HCC 患者死亡的独立危险因素为肿瘤最大径 ≥ 5 cm、低分化、有脉管侵犯、TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移,其独立保护因素为 miR-125a-5p、miR-127-3p 升高。见表 3、4。

表 3 HBV 相关性 HCC 患者预后的单因素分析 [<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	死亡组 (<i>n</i> = 43)	存活组 (<i>n</i> = 47)	χ^2/t	<i>P</i>
性别				
男	27(62.79)	28(59.57)	0.098	0.755
女	16(37.21)	19(40.43)		
年龄				
≥60 岁	28(65.12)	19(40.43)	5.487	0.019

续表 3 HBV 相关性 HCC 患者预后的单因素分析 [<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	死亡组 (<i>n</i> = 43)	存活组 (<i>n</i> = 47)	χ^2/t	<i>P</i>
<60 岁	15(34.88)	28(59.57)		
肿瘤位置				
左叶	19(44.19)	19(40.43)	0.186	0.911
右叶	20(46.51)	24(51.06)		
跨叶	4(9.30)	4(8.51)		
甲胎蛋白				
≥400 μg/L	41(95.35)	36(76.60)	6.390	0.012
<400 μg/L	2(4.65)	11(23.40)		
肿瘤数目				
单发	15(34.88)	25(53.19)	3.048	0.081
多发	28(65.12)	22(46.81)		
肿瘤最大径				
≥5 cm	25(58.14)	15(31.91)	6.255	0.012
<5 cm	18(41.86)	32(68.09)		
分化程度				
低分化	18(41.86)	5(10.64)	11.506	0.001
中高分化	25(58.14)	42(89.36)		
脉管侵犯				
有	28(65.12)	15(31.91)	9.921	0.002
无	15(34.88)	32(68.09)		

续表 3 HBV 相关性 HCC 患者预后的单因素分析
[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	死亡组 (<i>n</i> =43)	存活组 (<i>n</i> =47)	χ^2/t	<i>P</i>
TNM 分期				
I~II 期	21(48.84)	38(80.85)	10.192	0.001
III~IV 期	22(51.16)	9(19.15)		
淋巴结转移				
有	29(67.44)	1(2.13)	43.107	<0.001
无	14(32.56)	46(97.87)		
miR-125a-5p	0.58±0.16	0.76±0.14	-5.319	<0.001
miR-127-3p	0.36±0.06	0.43±0.06	-5.416	<0.001

2.5 血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达对 HBV 相关性 HCC 患者死亡的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达联合预

测的 AUC 为 0.907,高于血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达单独预测的 AUC(0.790、0.787),差异有统计学意义($Z=2.691、3.152,P=0.007、0.002$)。见图 2、表 5。

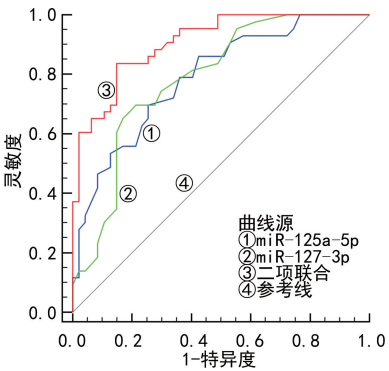


图 2 血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达预测 HBV 相关性 HCC 患者死亡的 ROC 曲线

表 4 HBV 相关性 HCC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	HR	95%CI
年龄≥60 岁	1.071	0.836	1.641	0.200	2.917	0.567~15.055
甲胎蛋白≥400 μg/L	0.766	0.783	0.957	0.328	2.151	0.464~9.982
肿瘤最大径≥5 cm	1.256	0.575	4.771	0.029	3.512	1.138~10.842
低分化	1.163	0.588	3.914	0.048	3.201	1.011~10.135
有脉管侵犯	1.193	0.602	3.933	0.047	3.299	1.014~10.729
TNM 分期 III~IV 期	1.204	0.558	4.654	0.031	3.334	1.116~9.959
有淋巴结转移	1.310	0.569	5.307	0.021	3.707	1.216~11.304
miR-125a-5p 升高	-0.189	0.064	8.722	0.003	0.828	0.730~0.938
miR-127-3p 升高	-0.502	0.135	13.707	<0.001	0.606	0.464~0.790

表 5 血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达对 HBV 相关性 HCC 患者死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-125a-5p	0.790	0.692~0.869	<0.001	0.66	69.77	74.47	0.442
miR-127-3p	0.787	0.688~0.866	<0.001	0.39	69.77	78.72	0.485
二项联合	0.907	0.828~0.958	<0.001	—	83.72	85.11	0.688

注:—表示无数据。

3 讨 论

HBV 属嗜肝 DNA 病毒科,可通过血液、性接触和母婴等方式传播,进入体内后能结合肝细胞膜上牛磺胆酸钠共转运蛋白进入肝细胞,并通过诱导肝硬化或通过 HBV 编码 X 蛋白、免疫失衡、病毒 DNA 整合入宿主基因组等途径促进 HCC 发生、发展^[14]。手术切除是早期 HBV 相关性 HCC 患者有效治疗方法,但受限于早期 HBV 相关性 HCC 诊断率不高,大多患者失去手术切除机会^[3]。由于 HBV 相关性 HCC 患者血供丰富且复杂,恶性程度高,较多患者未能获得良好的临床效益,总体预后较差^[15]。因此,迫切需要了解 HBV 相关性 HCC 患者预后影响相关因素,以制订更好的治疗策略。

表观遗传被认为是 HBV 相关性 HCC 发生、发展的关键机制,miR 作为新型的表观遗传调控因子,能

通过与特定信使 RNA 相互作用降解靶 mRNA 或抑制其翻译为功能蛋白,从而影响 HBV 相关性 HCC 的生物学行为^[16]。miR-125a-5p 是位于 19q13.41 的一个 miR,已被证实为癌症相关 miR,如 miR-125a-5p 在乳腺癌中低表达,能靶向下调生长因子受体结合蛋白 2 的相关结合蛋白 2 抑制乳腺癌细胞侵袭和转移^[17];miR-125a-5p 在胃癌中低表达,能靶向下调 B 淋巴细胞瘤 2 相关永生基因 4 抑制胃癌细胞侵袭和转移^[18]。这些研究表明 miR-125a-5p 可能是一种抑癌基因。LAK 等^[19]通过分析 HBV 感染患者 miR 表达谱发现,miR-125a-5p 为 HBV 感染患者异常表达 miR 之一。LI 等^[10]研究报道,miR-125a-5p 在 HBV 相关性 HCC 的肿瘤细胞中表达下调,虽然与 HBV-DNA 复制无关,但能降低乙型肝炎 e 抗原、乙型肝炎表面抗原分泌和抑制癌细胞增殖。然而,关于血清

miR-125a-5p 表达与 HBV 相关性 HCC 的关系仍不清楚。本研究结果显示,HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p 低表达,这与文献[10]结果一致。本研究结果还显示,不同肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移的 HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 miR-125a-5p 低表达参与 HBV 相关性 HCC 恶性进展,其机制可能与 miR-125a-5p 能靶向 ErbB2 受体酪氨酸激酶 3(ErbB3)有关。ErbB3 作为重要的癌基因,其介导的表皮生长因子受体、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、Wnt/ β -连环蛋白等信号通路激活在 HCC 过程中发挥重要作用^[20]。HBV 编码 X 蛋白能上调 ErbB3 转录以促进 HBV 相关性 HCC 发生及恶性进展^[21]。miR-125a-5p 低表达可导致 ErbB3 表达上调,增强 HBV 编码 X 蛋白对 HCC 肿瘤细胞恶性行为的促进作用,导致 HBV 相关性 HCC 恶性进展^[10]。

miR-127-3p 是位于 14q32.2 的一个 miR,近年来亦被报道参与多种癌症过程,如 miR-127-3p 在卵巢癌中低表达,能靶向下调 Kinesin 家族成员 3 基因抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭和迁移^[22]。miR-127-3p 在口腔鳞状细胞癌中低表达,能靶向下调 Zw10 相互作用着丝粒蛋白 1 抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭及迁移^[23]。这些研究表明 miR-127-3p 也可能是一种抑癌基因。GU 等^[24] 研究报道,上调 miR-127-3p 能通过双特异性磷酸酶 1/细胞外信号调节激酶轴抑制 HCC 肿瘤细胞肿瘤干细胞的干性。刘洪涛等^[11] 研究报道,miR-127-3p 在 HBV 相关性 HCC 肿瘤细胞中表达下调,并影响癌细胞增殖、迁移和侵袭。但关于血清 miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 的关系尚未可知。本研究结果显示,HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-127-3p 低表达,与肿瘤最大径、分化程度、脉管侵犯、TNM 分期和淋巴结转移相关,提示 miR-127-3p 低表达参与 HBV 相关性 HCC 恶性进展,提示 miR-127-3p 低表达与 HBV 相关性 HCC 恶性进展有关。分析其原因可能是,miR-127-3p 低表达可导致三基序蛋白 25(TRIM25)和胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3(IGF2BP3)表达上调,通过增加增殖相关蛋白表达和上皮间质-转化,从而促进 HCC 的肿瘤细胞增殖和侵袭^[25]。HBV 编码 X 蛋白能与 TRIM25 相互作用促进磷脂酰肌醇 3-激酶/哺乳动物雷帕靶蛋白信号通路激活,进而促进 HBV 阳性 HCC 肿瘤细胞增殖^[26]。HBV 前基因组 RNA 能在转录后水平上调 IGF2BP3 表达,IGF2BP3 上调能促进 HCC 肿瘤细胞的增殖、干性和致瘤性^[27]。

本研究结果发现,miR-125a-5p 高表达组 3 年总生存率高于 miR-125a-5p 低表达组;miR-127-3p 高表达组 3 年总生存率高于 miR-127-3p 低表达组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.770, 9.507, P = 0.005, 0.002$),且 HBV 相关性 HCC 患者死亡的独立保护因

素为 miR-125a-5p、miR-127-3p 升高,说明血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达与 HBV 相关性 HCC 患者预后密切相关。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达预测 HBV 相关性 HCC 患者死亡的 AUC 为 0.790、0.787,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达联合预测的 AUC 为 0.907,高于血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达单独预测的 AUC。说明血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达可能成为 HBV 相关性 HCC 患者预后辅助评价指标,同时检测血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达可以更准确地预测 HBV 相关性 HCC 患者预后。

综上所述,HBV 相关性 HCC 患者血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 低表达与不良病理特征和预后有关,血清 miR-125a-5p、miR-127-3p 表达联合预测 HBV 相关性 HCC 患者预后的价值较高。但本研究样本量较少,还需多中心研究进一步验证。

参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-13.
- [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(Engl),2022,135(5):584-590.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(3):251-276.
- [4] 秦叔逵. 中国原发性肝癌临床登记调查(CLCS)的中期报告[R/OL]. (2020-09-30)[2023-12-24]. https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzA0ODQxMjg_zNw==&mid=2653991033&idx=5&sn=9e4dd84a7f01003f09935ed0122943d2&chksm=8bee97b3bc991ea54dc39b8aeb99056e97085f0fc10bbe4f4ea68f0a1958c23bc1cf2a79ab00&scene=27.
- [5] 张诗璇,赵敏,冉紫晶,等. miRNA 对 HBV 相关性肝病影响的研究进展[J]. 山东医药,2021,61(28):107-110.
- [6] 吕世文,朱亚兰,王婧婧. 重楼皂苷在 miR-125a-5p 靶向调控 GAB2 诱导乳腺癌细胞增殖和凋亡中的作用及机制研究[J]. 浙江医学,2023,45(20):2129-2135.
- [7] 闫凤洁,姚满红,耿会欣,等. 卵巢癌患者 miR-497、miR-125a-5p 的表达及其与临床特征和生存率的关系[J]. 微循环学杂志,2021,31(1):71-75.
- [8] 吴文金,刘洋,王济国,等. 微小 RNA-127-3p 对乳头状甲状腺癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(19):128-133.
- [9] YANG T,SUN J,WANG W,et al. Hsa_circ_0006732 regulates colorectal cancer cell proliferation, invasion and EMT by miR-127-5p/RAB3D axis[J]. Mol Cell Biochem, 2022,477(12):2751-2760.
- [10] LI G,ZHANG W,GONG L,et al. MicroRNA 125a-5p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by downregulation of ErbB3[J]. Oncol Res,2019,27(4):449-458.
- [11] 刘洪涛,冯守宁,刘金强,等. 微小 RNA-127-3p 在乙型肝炎病毒相关性肝癌中的表达意义及对 HBV 阳性肝癌细胞增殖迁移侵袭的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2023,

33(9):810-814.

[12] AMIN M B,EDGE S B,GREENE F L,et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:155-156.

[13] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017,16(7):635-647.

[14] 王可欣,纪冬. 乙型肝炎病毒与肝细胞癌关系研究进展 [J]. 传染病信息,2022,35(2):166-171.

[15] 国际肝胆胰协会中国分会,中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会,等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志,2023,22(1):29-41.

[16] 李善,唐霓. 乙型肝炎病毒相关肝癌中表观遗传学的调控机制与应用前景[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2023,43(11):868-873.

[17] 董建兰,何英,孙云菊. miR-125a-5p 在人乳腺癌细胞侵袭和转移中的作用机制研究[J]. 中国妇幼保健,2022,37(3):534-537.

[18] 姜雷,陈燕,王军,等. miR-125a-5p 通过下调 BAG4 表达抑制胃癌细胞迁移和侵袭[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021,28(6):558-566.

[19] LAK R,YAGHOBI R,GARSHASBI M. Importance of miR-125a-5p and miR-122-5p expression in patients with HBV infection[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020, 66(5):1-8.

[20] UNNISA A,CHETTUPALLI A K,HUSSAIN T,et al. Recent advances in epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) and their role in the treatment of cancer:a review[J]. Anticancer Agents Med Chem,2022, 22(20):3370-3381.

[21] CAO K,GONG H,QIU Z,et al. Hepatitis B virus X protein reduces the stability of Nrdp1 to up-regulate ErbB3 in hepatocellular carcinoma cells[J]. Tumour Biol,2016, 37(8):10375-10382.

[22] 郑小妹,林叶飞,陈曼玲. miR-127-3p 通过靶向 KIF3B 抑制卵巢癌细胞增殖、侵袭及迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(19):3476-3481.

[23] 钱伟祥,武艳飞,杨卫平,等. miR-127-3p 对口腔鳞状细胞癌细胞增殖、迁移及 Zwint-1 基因表达的影响[J]. 口腔医学,2022,42(2):117-124.

[24] GU H,YAN C,WAN H,et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes block malignant behaviors of hepatocellular carcinoma stem cells through a lncRNA C5orf66-AS1/microRNA-127-3p/DUSP1/ERK axis [J]. Hum Cell,2021,34(6):1812-1829.

[25] ZHANG W,ZHU L,YANG G,et al. Hsa_circ_0026134 expression promoted TRIM25- and IGF2BP3-mediated hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion via sponging miR-127-5p[J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): BSR20191418.

[26] YOU H,ZHANG N,YU T,et al. Hepatitis B virus X protein promotes MAN1B1 expression by enhancing stability of GRP78 via TRIM25 to facilitate hepatocarcinogenesis[J]. Br J Cancer,2023,128(6):992-1004.

[27] DING W B,WANG M C,YU J,et al. HBV/pregenomic RNA increases the stemness and promotes the development of HBV-related HCC through reciprocal regulation with insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3[J]. Hepatology,2021,74(3):1480-1495.

(收稿日期:2023-11-19 修回日期:2024-05-12)

(上接第 1859 页)

[11] NEVIANI P,WISE P M,MURTADHA M,et al. Natural killer-derived exosomal miR-186 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms[J]. Cancer Res, 2019,79(6):1151-1164.

[12] 古力米热木,刘辉,李万富等. miR-20a-5p 靶向调控 NFK-BIB 对神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中华小儿外科杂志,2022,43(12):1075-1081.

[13] YUAN H,LIU F,MA T,et al. miR-338-3p inhibits cell growth, invasion, and EMT process in neuroblastoma through targeting MMP-2 [J]. Open Life Sci, 2021, 16(1):198-209.

[14] PASMANT E,GILBERT-DUSSARDIER B,PETIT A,et al. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia[J]. Oncogene, 2015,34(5):631-638.

[15] LIU W,FANG S,ZUO G. A study on the expression of SPRED1 and PBRM1 (Baf180) and their clinical significances in patients with gastric cancer[J]. Clin Lab,2020, 66(10):2117-2124.

[16] LIU Y,FAN X,JIANG C,et al. SPOCK2 and SPRED1 function downstream of EZH2 to impede the malignant progression of lung adenocarcinoma in vitro and in vivo [J]. Hum Cell,2023,36(2):812-821.

[17] TAN W,LIN Z,CHEN X,et al. miR-126-3p contributes to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma via downregulating SPRED1 [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1):38.

[18] YUAN Q,ZHANG Y,LI J,et al. Circ_TEX2 functions as a tumor suppressor in hepatoma via miR-96-5p/SPRED1 axis[J]. Mol Biotechnol,2023,65(10):1679-1692.

[19] DING M,CHI G,LI F,et al. Up-regulated miR-204-5p promoted the migration, invasion, and angiogenesis of endothelial progenitor cells to enhance the thrombolysis of rats with deep venous thrombosis by targeting SPRED1 [J]. Exp Cell Res,2022,411(1):112985.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-05-16)