

• 论 著 •

血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达对肝细胞癌的诊断效能及与病理参数的关系*

阿孜古丽·买提玉素甫, 塔来提·吐尔干, 赵萍[△]

新疆医科大学第一附属医院肝胆包虫病外科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探讨血清长链非编码 RNA(LncRNA)氧化应激反应丝氨酸丰富 1 反义 RNA 1(OSER1-AS1)、微小 RNA-433-3p(miR-433-3p)表达对肝细胞癌(HCC)的诊断效能及与病理参数的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月该院收治的 HCC 患者 105 例(HCC 组)和同期 35 例体检健康者(对照组)作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达,通过 StarBase 数据库预测 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 的结合位点,采用 Pearson 法分析 HCC 患者 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 表达的相关性,并分析二者与 HCC 患者病理参数的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达对 HCC 的诊断效能。结果 与对照组比较,HCC 组血清 LncRNA OSER1-AS1 表达升高,miR-433-3p 表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。StarBase 数据库预测发现,LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 存在结合位点,进一步 Pearson 相关分析显示,HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 表达呈负相关($r = -0.772, P < 0.001$)。不同肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移 HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达单独及联合诊断 HCC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.837、0.931,二者联合诊断 HCC 的 AUC 最大($P < 0.05$)。结论 HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 呈高表达、miR-433-3p 呈低表达,并且与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,血清 LncRNA OSER1-AS1 联合 miR-433-3p 表达对 HCC 有较高的诊断效能。

关键词:肝细胞癌; 长链非编码 RNA 氧化应激反应丝氨酸丰富 1 反义 RNA 1; 微小 RNA-433-3p; 病理参数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.007

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2025)02-0163-06

文献标志码:A

Expression of serum LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and its relationship with pathological parameters*

Aziguli · Matiyusufu, Talaiti · Tuergan, ZHAO Ping[△]

Department of Hepatobiliary Hydatid Disease, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic efficacy of serum long non-coding RNA (LncRNA) oxidative stress responsive serine rich 1 antisense RNA 1 (OSER1-AS1) and microRNA-433-3p (miR-433-3p) expression for hepatocellular carcinoma (HCC) and its relationship with pathological parameters. **Methods** A total of 105 HCC patients admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 (HCC group) and 35 healthy subjects (control group) during the same period were selected as the study objects. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect the expression of serum LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p. The binding site of LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p was predicted by StarBase database. The correlation between LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p expression in HCC patients was analyzed by Pearson method, and the relationship between the two and pathological parameters of HCC patients was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of serum LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p expression in HCC. **Results** Compared with the control group, serum LncRNA OSER1-AS1 expression was elevated and miR-433-3p expression was decreased in the HCC group, with statistical significance ($P < 0.05$). StarBase database prediction revealed that there was a binding site between LncRNA

* 基金项目:省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题项目(SKL-HIDCA-2022-34)。

作者简介:阿孜古丽·买提玉素甫,女,护师,主要从事肝胆疾病方向研究。△ 通信作者,E-mail:zhaoping4363774@163.com。

OSER1-AS1 and miR-433-3p. Further Pearson correlation analysis showed that serum LncRNA OSER1-AS1 of HCC patients was negatively correlated with the expression of miR-433-3p ($r = -0.772, P < 0.001$). There were significant differences in serum LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p expression among HCC patients with different tumor maximum diameter, differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p expression in diagnosis of HCC alone and in combination were 0.806, 0.837 and 0.931, respectively, and the AUC of LncRNA OSER1-AS1 and miR-433-3p expression in diagnosis of HCC was the largest ($P < 0.05$).

Conclusion Serum LncRNA OSER1-AS1 is highly expressed and miR-433-3p is lowly expressed in HCC patients, which is associated with tumor maximum diameter, differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis. Serum LncRNA OSER1-AS1 combined with miR-433-3p expression has high diagnostic efficacy for HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; long non-coding RNA oxidative stress responsive serine rich 1 antisense RNA 1; microRNA-433-3p; pathological parameters

原发性肝癌(简称肝癌)是全球第 6 位癌症发病原因和第 3 位癌症死亡原因,中国 2022 年新发肝癌 431 383 例,死亡 412 216 例^[1-2]。肝细胞癌(HCC)在肝癌中占比约 75%~85%,分期早晚是 HCC 患者预后的决定性因素,早期 HCC 患者 5 年生存率可达 50%,但晚期 HCC 患者 5 年生存率低于 20%^[3]。研究表明,非编码 RNA(ncRNA)能通过调控细胞增殖、分化、血管生成、代谢、迁移、周期、侵袭、凋亡等在 HCC 中发挥至关重要的作用^[4]。氧化应激反应丝氨酸丰富 1 反义 RNA 1(OSER1-AS1)是一种长链非编码 RNA(LncRNA),参与口腔鳞癌、胃癌等恶性肿瘤进展^[5-6]。微小 RNA(miRNA)-433-3p 一种高度保守的 miRNA,参与胃癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤进展^[7-8]。实验报道,LncRNA OSER1-AS1 在 HCC 细胞中高表达,miR-433-3p 在 HCC 细胞中低表达,并影响 HCC 行为^[9-10]。然而,关于血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达与 HCC 病理参数的关系及其诊断效能的研究鲜见报道,鉴于此本研究报道如下,以期为促进 HCC 早期诊断提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月本院收治的 105 例 HCC 患者作为 HCC 组。HCC 组年龄 26~82 岁,平均(60.54±5.63)岁;女 41 例,男 64 例。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)初次确诊为 HCC^[12],入院前未接受任何抗肿瘤治疗;(3)信息完整。排除标准:(1)复发性 HCC 或其他肝癌类型或合并其他部位恶性肿瘤;(2)合并急慢性感染;(3)自身免疫性疾病;(4)妊娠及哺乳期女性;(5)血液系统疾病;(6)合并严重脏器功能损害。另选取同期本院 35 例体检健康者作为对照组,年龄 18~78 岁,平均(60.42±5.43)岁;女 15 例,男 20 例。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有参与者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 QIAzol Lysis Reagent 试剂(批号:204754)购自上海瑶韵生物科技有限公司;lnRcute

lncRNA cDNA 第一链合成试剂购自天根生化科技(北京)有限公司(批号:20205488);RNAmisi mi-cRNA 逆转录第一链 cDNA 合成试剂购自上海康朗生物科技有限公司(批号:20855541);SYBR Green qPCR Mix(with ROX)购自广州东盛生物科技有限公司(批号:1585554)。分光光度计购自天根生化科技(北京)有限公司(型号:TGem Pro)。

1.3 方法

1.3.1 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达检测 采集 HCC 患者入院次日和对照组体检时空腹静脉血 3 mL,经 3 000×g 离心(离心半径 10 cm) 10 min,取上层血清加入 QIAzol Lysis Reagent 试剂提取血清总 RNA。采用 TGem Pro 型分光光度计鉴定 RNA 浓度、纯度合格后,分别使用 lnRcute ln-cRNA cDNA 第一链合成试剂和 RNAmisi mi-cRNA 逆转录第一链 cDNA 合成试剂转录合成 cDNA。按照 SYBR Green qPCR Mix(with ROX)说明书建立 10 μL 反应体系:5 μL 2×SYBR Green qPCR Master Mix,0.2 μL 正向引物,0.2 μL 反向引物,1 μL cDNA,加 ddH₂O 补足到 10 μL。反应程序:95 °C 5 min 1 次,95 °C 10 s,60 °C 30 s,60 °C 30 s,循环 40 次后,采集荧光信号,构建熔解曲线。分别以 GAPDH、U6 作内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 的表达水平。LncRNA OSER1-AS1 正向引物为 5'-TTTGTGGTGGTGAAGACGTG-3',反向引物为 5'-TCCTCAAGAATAAGGAACATAGGC-3';GAPDH 正向引物为 5'-ACCCACTCCTCCACCTTTGAC-3',反向引物为 5'-TCCCATTCACTACACGTCGA-3';miR-433-3p 正向引物为 5'-GGAGAAGTACGGTGAGCCTGT-3',反向引物为 5'-GAACACCGAGGAGCCATCAT-3';U6 正向引物为 5'-CATGCTTGCTAGCTGCCAT-3',反向引物为 5'-GAGAGTACTGGGTGTCCGTTT-3'。

1.3.2 结合位点预测 通过 StarBase 数据库 <https://rnasysu.com/encori/index.php> 预测 LncRNA

OSER1-AS1 与 miR-433-3p 的结合位点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 或 *F* 检验,组间两两比较 LSD-*t* 检验。采用 Pearson 法分析 HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 表达的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 对 HCC 的诊断效能,Delong 检验比较血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。检验水准设定为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达比较 与对照组比较,HCC 组血清 LncRNA OSER1-AS1 表达升高,miR-433-3p 表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LncRNA OSER1-AS1	miR-433-3p
HCC 组	105	1.61 ± 0.31	0.81 ± 0.09
对照组	35	1.31 ± 0.10	0.99 ± 0.14
<i>t</i>		8.670	-6.733
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 相关性分析 经 StarBase 数据库预测,LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 存在结合位点,见图 1。Pearson 相关性分析结果显示,HCC 患者血清

LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 表达呈负相关($r = -0.772, P < 0.001$)。

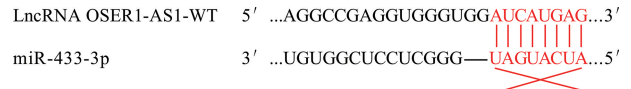


图 1 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 的结合位点图

2.3 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达与 HCC 病理参数的关系 不同肿瘤最大径(≥ 5 cm/ < 5 cm)、分化程度(低分化/中高分化)、TNM 分期(I ~ II 期/III ~ IV 期)、淋巴结转移(有/无)HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达差异有统计学意义($P < 0.05$),不同性别、年龄、肿瘤位置、HBV/HCV、AFP、肿瘤数目 HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达对 HCC 的诊断效能 通过 Logistic 回归拟合血清 LncRNA OSER1-AS1 联合 miR-433-3p 表达诊断概率 [$\ln(P/1 - P) = 5.616 + 0.416 \times \text{LncRNA OSER1-AS1} - 1.180 \times \text{miR-433-3p}$],绘制血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达单独与联合诊断 HCC 的 ROC 曲线,并计算并比较 AUC。结果显示,血清 LncRNA OSER1-AS1 联合 miR-433-3p 表达诊断 HCC 的 AUC 为 0.931,大于血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达单独诊断的 0.806、0.837($Z = 3.319, 3.640, P = 0.001, < 0.001$)。见表 3 和图 3。

表 2 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达与 HCC 病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	LncRNA OSER1-AS1			miR-433-3p		
		表达	<i>t/F</i>	<i>P</i>	表达	<i>t/F</i>	<i>P</i>
性别			0.172	0.864		-0.193	0.847
男	64	1.62 ± 0.32			0.81 ± 0.09		
女	41	1.61 ± 0.30			0.81 ± 0.10		
年龄(岁)			0.465	0.643		-0.503	0.616
≥ 60	55	1.63 ± 0.28			0.81 ± 0.09		
< 60	50	1.60 ± 0.34			0.82 ± 0.10		
肿瘤位置			0.196	0.822		1.212	0.302
左叶	44	1.64 ± 0.27			0.82 ± 0.09		
右叶	52	1.60 ± 0.33			0.80 ± 0.10		
跨叶	9	1.59 ± 0.38			0.84 ± 0.08		
HBV/HCV			0.854	0.395		-0.848	0.399
阳性	90	1.63 ± 0.30			0.81 ± 0.09		
阴性	15	1.55 ± 0.34			0.83 ± 0.10		
肿瘤数目			-1.931	0.056		1.851	0.067
单发	47	1.55 ± 0.28			0.83 ± 0.09		
多发	58	1.67 ± 0.32			0.80 ± 0.09		

续表 2 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达与 HCC 病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	LncRNA OSER1-AS1			miR-433-3p		
		表达	t/F	P	表达	t/F	P
AFP($\mu\text{g/L}$)			1.653	0.101		-1.603	0.112
≥ 400	90	1.63 \pm 0.30			0.81 \pm 0.09		
< 400	15	1.49 \pm 0.36			0.85 \pm 0.11		
肿瘤最大径(cm)			2.515	0.013		-2.536	0.013
≥ 5	51	1.69 \pm 0.30			0.79 \pm 0.08		
< 5	54	1.54 \pm 0.30			0.83 \pm 0.10		
分化程度			2.740	0.007		-2.757	0.007
低分化	42	1.71 \pm 0.28			0.78 \pm 0.09		
中高分化	63	1.55 \pm 0.31			0.83 \pm 0.09		
TNM 分期			-3.015	0.003		3.071	0.003
I ~ II 期	39	1.50 \pm 0.29			0.85 \pm 0.09		
III ~ IV 期	66	1.68 \pm 0.30			0.79 \pm 0.09		
淋巴结转移			3.662	0.001		-3.396	0.001
有	28	1.77 \pm 0.23			0.76 \pm 0.08		
无	77	1.56 \pm 0.32			0.83 \pm 0.09		

注:HBV 为乙型肝炎病毒;HCV 为丙型肝炎病毒;AFP 为甲胎蛋白。

表 3 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达对 HCC 的诊断效能

指标	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
LncRNA OSER1-AS1	0.806	0.731~0.868	< 0.001	1.39	78.10	88.57	0.667
miR-433-3p	0.837	0.765~0.894	< 0.001	0.97	96.19	60.00	0.562
二者联合	0.931	0.875~0.967	< 0.001	0.86	77.14	94.29	0.714

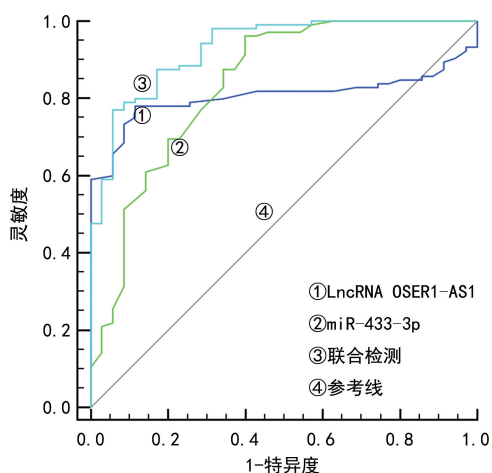


图 3 血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨论

HCC 是源自肝细胞的一种血管供血丰富的恶性肿瘤,HBV/HCV 感染、肝硬化、肝癌家族史、非酒精性脂肪性肝炎、过度饮酒、黄曲霉毒素食品污染等是其高危人群^[12]。目前,外科根治(手术切除、肝移植、局部消融)为治疗 HCC 的最有效手段,可获得 5 年以上的中位生存期,但 HCC 起病隐匿,早期临床表现缺

乏特异性,我国超过 70% 的 HCC 患者在初诊时处于中晚期阶段,失去外科根治机会,导致我国 HCC 患者总体 5 年生存率仅 12.1%^[13]。尽管近年来 HCC 分层筛查(CT、MRI、超声、AFP 等)和监测的应用提升了 HCC 早期诊断率,但总体早期诊断效率仍然较低^[14]。血清学指标具有非入侵、价廉、简便、易行、接受度高等优势,适用于大规模 HCC 高危人群筛查。

HCC 的发生发展是多因素、多机制作用的复杂过程,LncRNA 能与转录复合物相互作用或竞争性地与 miRNA 结合,通过调控转录、剪接、翻译后修饰等途径参与 HCC 的发生发展^[15]。LncRNA OSER1-AS1 是新近发现的一种 LncRNA,为氧化应激反应丝氨酸丰富 1 基因的反翻译链;有研究显示,LncRNA OSER1-AS1 在非小细胞肺癌中低表达,能靶向 miR-17-5p 上调 ELAV 样 RNA 结合蛋白 1 抑制非小细胞肺癌细胞增长、迁移和侵袭^[16];LncRNA OSER1-AS1 在宫颈癌中高表达,能靶向 miR-433-3p 促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭^[17]。这些研究提示 LncRNA OSER1-AS1 在不同恶性肿瘤中发挥不同作用。FAN 等^[9]通过细胞实验发现,下调 LncRNA OSER1-AS1 能抑制 HCC 细胞的增殖和侵袭。甘景卓等^[18]研究

指出,血清 LncRNA OSER1-AS1 高表达与 HCC 患者预后不良有关。

本研究结果显示,HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 表达上调,与既往报道相符^[18]。本研究结果还显示,HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 表达与不良病理特征有关,说明血清 LncRNA OSER1-AS1 高表达参与 HCC 恶性进展。分析原因,LncRNA OSER1-AS1 能靶向 miR-372-3p 上调大鼠肉瘤致癌基因家族成员 23,通过激活多条促癌信号通路,促进 HCC 细胞增殖、侵袭、迁移和存活,导致 HCC 恶性进展^[9,19]。同时,LncRNA OSER1-AS1 能靶向 miR-612 上调叉头框转录因子 M1 表达,使细胞周期停滞和有丝分裂异常,促进 HCC 细胞生长和存活^[20]。

miRNA 是一种长度 19~25 个核苷酸的非编码 RNA,通过靶向调节 mRNA 翻译或降解来影响基因表达,从而调控 HCC 细胞增殖、侵袭、分化、侵袭、存活等生物学过程^[21]。miR-433-3p 是位于人染色体 14q32.2 上的一个 miRNA,也被证实参与多种肿瘤过程。miR-433-3p 在卵巢癌中低表达,能靶向丝裂原活化蛋白激酶 8 和生长因子受体结合蛋白 2 阻断丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活,抑制卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭^[22]。miR-433-3p 在胃癌中低表达,能靶向下调异染色质蛋白 1 结合蛋白 3 抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭^[23]。这些研究提示,miR-433-3p 在多种恶性肿瘤中发挥促癌作用。SONG 等^[10] 实验研究发现,HCC 细胞中上调 miR-433-3p 能抑制其活力、迁移和侵袭。GÉCZI 等^[24] 研究指出,血浆 miR-433-3p 可能成为胶质母细胞瘤早期诊断和预后预测标志物。本研究结果显示,HCC 患者血清 miR-433-3p 表达下调,与 HCC 细胞中 miR-433-3p 低表达一致^[10]。本研究结果还显示,HCC 患者血清 miR-433-3p 表达与不良病理特征有关,说明血清 miR-433-3p 低表达参与 HCC 恶性进展。分析原因,miR-433-3p 低表达可上调染色质盒蛋白 3,改变细胞周期导致 HCC 细胞活力、迁移和侵袭能力增强,进而促进 HCC 恶性进展。同时,miR-433-3p 低表达可上调丝裂原活化蛋白激酶 8,激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进 HCC 细胞增殖、侵袭、迁移和存活,导致 HCC 恶性进展^[25]。

本研究通过 StarBase 数据库分析发现,LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 存在结合位点,此外,HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 表达呈负相关,提示 LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 可能共同参与 HCC 进展。王丽等^[26] 研究也证实,LncRNA OSER1-AS1 能靶向 miR-433-3p 促进 HCC 细胞增殖和存活。鉴于血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达与 HCC 病理参数的密切关系,

本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 LncRNA OSER1-AS1、miR-433-3p 表达单独诊断 HCC 的 AUC 分别为 0.806、0.837、0.931,血清 LncRNA OSER1-AS1 联合 miR-433-3p 表达诊断 HCC 的 AUC 最大($P < 0.05$)。这说明血清 LncRNA OSER1-AS1 联合 miR-433-3p 表达可更准确地诊断 HCC。

综上所述,HCC 患者血清 LncRNA OSER1-AS1 表达升高,miR-433-3p 表达降低,与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,LncRNA OSER1-AS1 与 miR-433-3p 可能共同参与 HCC 发生,二者联合对 HCC 的诊断效能较高。但本研究结果还需多中心研究验证其可靠性。

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, DONG X, 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] 赵海潮,高强. 2022 年度肝癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志,2023,33(4):315-326.
- [4] 杨芊芊,田慧,王广志,等. 非编码 RNA 调控肝癌的研究进展[J]. 上海大学学报(自然科学版),2023,29(2):211-223.
- [5] 高磊,杨光,冯培,等. LncRNA OSER1-AS1/miR-149-5p 对口腔鳞癌细胞 HSC-3 生物学行为的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(17):4269-4274.
- [6] 喻卉,关李稳,刘真义. 长链非编码 RNA OSER1-AS1 对缺氧环境下胃癌细胞上皮间质转化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(8):1617-1622.
- [7] 赵轶峰,李明霞,张超,等. POU2F1 调控 miR-433-3p 抑制胃癌细胞增殖、迁移的实验研究[J]. 临床误诊误治, 2023,36(2):51-56.
- [8] 王秀丽,卡哈尔江·阿不都外力,顾国民,等. LncRNA SPINT1-AS1 通过靶向 miR-433-3p 调控非小细胞肺癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[J]. 中国细胞生物学学报, 2022,44(9):1744-1754.
- [9] FAN J, ZHANG J, HUANG S, et al. lncRNA OSER1-AS1 acts as a ceRNA to promote tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by regulating miR-372-3p/Rab23 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(1):196-203.
- [10] SONG Y, WANG S, CHENG X. LINC01006 regulates the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells through regulating miR-433-3p/CBX3 axis[J]. Ann Hepatol, 2021, 12(25):100343.
- [11] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017:155-156.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2):112-128.

· 论 著 ·

抗 IL-13 单抗抑制上呼吸道杯状细胞增生缓解急性声门下喉炎的疗效及分子机制研究*

万思远¹, 林志星², 廖薇薇³, 李乐辉^{1△}

1. 海南医学院第一附属医院急诊科, 海南海口 570000; 2. 海南医学院第一附属医院重症医学科, 海南海口 570000; 3. 海南医学院第二附属医院消化内镜科, 海南海口 570100

摘要:目的 探讨抗白细胞介素(IL)-13 单抗通过缓解杯状细胞化生及增生在急性声门下喉炎治疗中的作用及其分子机制。**方法** 采集海南医学院第一附属医院收治的 33 例临床急性声门下喉炎患儿的外周血标本, 根据 Westley 哮喘评分将患儿分为轻度组(Mild group)和中-重度组(Moderate-Severe group)。体外在气/液界面(ALI)培养正常人支气管上皮细胞(NHBE 细胞), 细胞实验分组: Group-1(对照组, NHBE 细胞维持培养)、Group-2(纤毛细胞诱导组)、Group-3(IL-13 处理组)、Group-4(IL-13+抗 IL-13 单抗处理组)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定外周血血清或细胞培养上清液炎症因子 IL-10、干扰素 γ (IFN- γ)和 IL-13 水平。采用免疫印迹(Western blot)法测定杯状细胞分化标志物麦芽凝集素(WGA)和纤毛细胞分化标志物乙酰化- α -微管蛋白(AAT)的表达水平, 以及磷酸化(p)-胞外信号调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)和 ERK1/2 的表达水平, 采用光学显微镜测量细胞直径。在体动物实验中, 将 30 只雌性 C57BL/6J 小鼠随机分为 Control 组、Model 组[使用卵清蛋白(OVA)+脂多糖(LPS)诱导哮喘小鼠模型]和 Model+anti-IL-13 antibody 组(鼻滴法给予 Model 组小鼠抗 IL-13 单抗治疗), 每组 10 只。**结果** 与 Mild group 相比, Moderate-Severe group 外周血血清 IL-10、IFN- γ 和 IL-13 水平均升高($P < 0.05$)。与 Group-1 细胞相比, Group-2 AAT 表达水平上调($P < 0.05$); Group-3 WGA 表达水平上调($P < 0.05$), IL-10、IFN- γ 和 IL-13 水平升高($P < 0.05$), 杯状细胞直径增大($P < 0.05$), p-ERK1/2 水平上调($P < 0.05$); 与 Group-3 相比, Group-4 WGA 表达水平下调($P < 0.05$), IL-10、IFN- γ 和 IL-13 水平降低($P < 0.05$), 杯状细胞直径减小($P < 0.05$), p-ERK1/2 水平下调($P < 0.05$)。4 组细胞 ERK1/2 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。在体动物实验结果显示, 与 Control 组小鼠相比, Model 组小鼠支气管炎症评分升高($P < 0.05$); 与 Model 组相比, Model+anti-IL-13 antibody 组小鼠支气管炎症评分降低($P < 0.05$)。**结论** 抗 IL-13 单抗可抑制气道杯状细胞化生和增生, 或许可用于缓解急性声门下喉炎。

关键词: 急性声门下喉炎; 杯状细胞; 白细胞介素-13; 抗 IL-13 单抗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.008

中图法分类号: R473.76; R446.6

文章编号: 1673-4130(2025)02-0168-07

文献标志码: A

Effects and mechanisms study of anti-IL-13 monoclonal antibody on goblet cell hyperplasia in relieving acute laryngitis*

WAN Siyuan¹, LIN Zhixing², LIAO Weiwei³, LI Lehui^{1△}

1. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570000, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570000, China; 3. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570100, China

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanisms of anti-IL-13 monoclonal antibody in alleviating goblet cell metaplasia and hyperplasia in the treatment of acute subglottic laryngitis. **Methods** Peripheral blood samples of children with acute subglottic laryngitis were collected and the children were divided into Mild group and Moderate-Severe group. Normal bronchial epithelial cells (NHBE cells) were cultured in vitro at the gas/liquid interface (ALI). Cell experiment were grouped as follows: Group-1 (NHBE cell maintenance cultured group), Group-2 (ciliated cell differentiation induction group), Group-3 (IL-13 treatment group), and Group-4 (IL-13+anti-IL-13 monoclonal antibody treatment group). The levels of inflammatory cytokines IL-

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(22A200029)。

作者简介: 万思远, 男, 主治医师, 主要从事急危重症诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: 897086741@qq.com。