

gy, 2012, 67(1):74-82

[3] KUCUKSEZER U C, OZDEMIR C, CEVHERTAS L, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance[J]. Allergol Int, 2020, 69(4):549-560.

[4] 李会强. 过敏原特异性 IgE 抗体实验室检测及其临床应用[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11):801-805.

[5] EDER K, MARKMANN S, GELLRICH D, et al. Does the principle of homologous groups allow a reduction of allergens in the skin prick test panel? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(1):117-125.

[6] 李胤颖. 儿童食物过敏性胃肠病发病机制研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5):569-571.

[7] 郑建军, 范洪起, 祝红梅, 等. 成年人呼吸道过敏性疾病流行病学调查分析[J]. 中国基层医药, 2013, 20(10):1450-1452.

[8] SDERSTRM L, LILJA G, BORRES M P, et al. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood[J]. Allergy, 2011, 66(8):1058-1064.

[9] 吴智刚, 李炜焯, 李启欣, 等. 过敏性皮肤病过敏原检测结果分析[J]. 皮肤病与性病, 2020, 182(3):133-134.

[10] 黄惠敏, 韦妮莉, 罗文婷, 等. 常见食物过敏原 sIgE 检测

分析[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(10):912-915.

[11] 杜芬. 基于居住环境和饮食习惯的儿童过敏性鼻炎危险因素分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6):2911-2916.

[12] LE T, NGUYEN D H, VU A, et al. A cross-sectional, population-based study on the prevalence of food allergies among children in two different socio-economic regions of Vietnam[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30(3):348-355.

[13] 刘平, 陶淇惠, 李志艳, 等. 2013 至 2017 年 11 641 例患者常见过敏原流行特征分析[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(5):371-374.

[14] 中华医学会儿科学分会呼吸学组哮喘协作组. 中国儿童过敏原检测临床应用专家共识(2021 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6):405-409.

[15] SÖDERSTRÖM L, KOBER A, AHLSTEDT S, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases[J]. Allergy, 2015, 58(9):921-928.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-01-28)

• 短篇论著 •

## miR-423-5p 与 miR-212 在生长激素型垂体腺瘤患者血清中的表达及与预后的相关性研究\*

沈海涛<sup>1</sup>, 焦荣红<sup>2△</sup>, 姚晓阳<sup>2</sup>

1. 上海中医药大学附属第七人民医院检验科, 上海 200137; 2. 上海市浦东新区人民医院检验科, 上海 201299

**摘要:**目的 探讨微小 RNA(miR)-423-5p 与 miR-212 在生长激素型垂体腺瘤患者血清中的表达水平与患者预后的关系。方法 选取该院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的生长激素型垂体腺瘤患者为研究对象, 依据术后生长激素水平及 MRI 影像学资料, 将患者分为缓解组与未缓解组, 其中缓解组患者 64 例, 未缓解组患者 44 例。采集两组患者血清, 通过 PCR 比较两组患者术后外周血中 miR-423-5p 与 miR-212 表达水平; 采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 miR-423-5p 与 miR-212 对患者治疗后预后的评估价值。**结果** PCR 结果显示, 与缓解组相比, 未缓解组患者血清 miR-212 与 miR-423-5p 表达水平降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-212 水平预测生长激素型垂体腺瘤患者预后的曲线下面积为 0.857, 灵敏度为 85.2%, 特异度为 90.3%; 血清 miR-423-5p 水平预测生长激素型垂体腺瘤患者预后的曲线下面积为 0.829, 灵敏度为 72.3%, 特异度为 78.4%。**结论** 生长激素型垂体腺瘤患者血清 miR-212 与 miR-423-5p 表达水平与患者预后有关, 二者的表达水平对生长激素腺瘤患者的预后具有一定的诊断价值。

**关键词:**生长激素; 垂体腺瘤; 微小 RNA; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.026

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2022)12-1524-04

文献标志码:A

垂体腺瘤是颅内最常见的良性肿瘤之一, 可分泌

包括催乳素、生长激素(GH)、促甲状腺素等多种激

\* 基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题计划(202040147)。

△ 通信作者, E-mail:13585892158@163.com。

素,造成患者内分泌功能的紊乱<sup>[1]</sup>。其中,GH 型垂体腺瘤是垂体腺瘤中的常见类型,可分泌过多的 GH,造成患者肢端肥大症等综合征<sup>[2]</sup>。目前,GH 型垂体腺瘤的发病机制及预后的影响因素尚不明确,因此,探寻可早期预测 GH 型垂体腺瘤的生理指标具有重要意义<sup>[3]</sup>。既往研究表明,微小 RNA(miR)-423-5P 能够抑制垂体腺瘤细胞增殖并诱导其凋亡,在 GH3 细胞中发挥重要作用<sup>[4]</sup>;miR-212 是近期发现的一种 miRNA,在肿瘤细胞凋亡、免疫应答及恶性胶质瘤的抗辐射特性中具有重要作用<sup>[5]</sup>。因此,推测 miR-423-5p、miR-212 与 GH 型垂体腺瘤细胞的增殖与治疗效果有关,但二者与 GH 型垂体腺瘤患者的预后关系尚不明确。因此,本研究通过检测 GH 型垂体腺瘤患者血清中 miR-423-5p、miR-212 表达水平并分析二者与其预后的关系,旨在为今后临床工作中评估 GH 型垂体腺瘤患者预后提供一定的参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 GH 型垂体腺瘤患者为研究对象,以中国垂体腺瘤协作组牵头制定的《肢端肥大症诊治中国专家共识(2020 版)》为诊断标准进行诊断<sup>[6]</sup>。纳入标准:(1)符合上述诊断标准,且经过术后病理证实;(2)所有患者对本研究知情,自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)合并肝、肾、心等重要脏器功能不全;(2)合并其他良、恶性肿瘤的患者;(3)合并其他内分泌疾病;(4)严重传染性疾病,不适宜参加本研究

的患者。随访结束后,共有 108 例患者纳入本研究,根据患者血清中 GH 水平与 MRI 影像学资料,64 例患者评价为缓解,44 例患者评价为未缓解。其中,缓解组患者中男 38 例、女 26 例,平均年龄(31.36±8.72)岁;对照组中男 20 例、女 24 例,平均年龄(29.43±7.88)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 主要试剂** miRNeasy Serum/Plasma Kit(德国 QIAGEN 公司);SYBR PrimeScript™ miRNA RT-PCR Kit(德国 QIAGEN 公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 样本收集** 采集观察组及对照组清晨空腹肘正中静脉血 5 mL 置于 EDTA 抗凝管中,室温静置并离心后吸取血清并立即存放于-80℃冰箱中保存以备后续试验。

**1.3.2 血清总 RNA 提取、反转录及 PCR** 使用 miRNeasy Serum/Plasma Kit 血液 RNA 提取试剂盒提取各组血清,严格按照试剂盒说明书进行操作,通过分光光度仪检测所提取 RNA 的  $A_{260}/A_{280}$  值,当该值为 1.9~2.1 时逆转录为 cDNA。根据 SYBR PrimeScript™ miRNA RT-PCR Kit 试剂盒说明书配制反应体系,以 95℃ 10 min、62℃ 30 s、72℃ 30 s 为反应体系,共反应 45 个循环,以 U6 作为内参照,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  方法计算 miR-423-5p 与 miR-212 相对表达水平,反应体系所使用引物序列见表 1。

表 1 引物序列

引物	正向引物	反向引物
miR-423-5p	TGCGGAATGACACGATCCTCCCG	CCAGTGCAGGGTCCGAGGT
miR-212	ACCTTGCTCTAGACTGCTTACT	TGGTTGTCGTGGAGTTCG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

**1.4 治疗** 本研究患者均采用内镜下经鼻蝶垂体腺瘤切除术进行治疗,手术由本科室主任医师完成,术后常规止痛等对症支持治疗。

**1.5 随访方法及评估标准** 以术后次日为随访起点,通过电话、短信及门诊复查方式进行随访,随访周期为 6 个月,并根据患者预后,分为缓解组(即预后良好)与未缓解组(即预后不良)。所有患者评价预后为缓解的标准如下:(1)随访期内患者空腹 GH<10 μg/L;(2)随访期内患者头颅 MRI 未见复发。根据随访结果,将患者分为缓解组与未缓解组。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲

线)评价血清 miR-423-5p 与 miR-212 对 GH 型垂体腺瘤患者预后的评估价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血清 miR-423-5p 与 miR-212 表达水平比较** PCR 结果显示,与缓解组相比,未缓解组患者血清 miR-212 与 miR-423-5p 表达水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.2 血清 miR-423-5p 与 miR-212 对 GH 型垂体腺瘤患者预后评价** ROC 曲线显示,血清 miR-212 水平预测 GH 型垂体腺瘤患者预后的曲线下面积为 0.857,此时其灵敏度为 85.2%,特异度为 90.3%;血清 miR-423-5p 水平预测 GH 型垂体腺瘤患者预后的

曲线下面积为 0.829, 此时其灵敏度为 72.3%, 特异度为 78.4%。

表 2 两组患者血清 miR-423-5p 与 miR-212 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-212	miR-423-5p
缓解组	64	0.86 ± 0.09	0.92 ± 0.12
未缓解组	44	0.34 ± 0.03	0.29 ± 0.01
P		<0.05	<0.05

### 3 讨 论

GH 型垂体腺瘤是功能性垂体腺瘤中的一类, 是常见的鞍区肿瘤之一<sup>[7]</sup>。GH 型垂体腺瘤不仅能够引起鞍区占位效应, 导致颅内压增高、头痛及视乳头水肿, 还可因为分泌过量的 GH 导致巨人症与肢端肥大症, 部分患者还会引起糖耐量降低、睡眠障碍与睡眠呼吸暂停等症状<sup>[8]</sup>。目前, GH 型垂体腺瘤的治疗主要以手术治疗为主, 部分患者可采取生长抑素类药物, 或手术辅助药物治疗等手段<sup>[9]</sup>。近年来, 随着神经内镜技术的不断发展, 手术治疗垂体腺瘤能够获得较为满意的疗效, 但是少部分患者仍然存在 GH 水平过高或肿瘤易复发等问题, 对 GH 型垂体腺瘤患者预后的预测仍然缺乏有效手段<sup>[10]</sup>。既往研究表明, miRNA 在许多肿瘤的发生、发展中发挥重要的生物学作用, 两者之间具有密切关系, miRNA 常常参与基因的转录与调控, 起到类似原癌基因或抑癌基因的作用<sup>[11]</sup>。此外, miR-212 可通过调控 c-Met 水平抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭, 从而在肿瘤的发生、发展中起到抑癌基因的作用<sup>[12]</sup>。有研究显示, GH 型垂体腺瘤患者体内 miR-212 的表达水平明显下调, 提示 miR-212 可能与 GH 型垂体腺瘤的发生与发展关系密切<sup>[13]</sup>。赵斯达等<sup>[14]</sup>通过研究发现, 对比 GH 型垂体腺瘤与对照组血清 miRNA 表达水平差异, 共找到 169 个差异表达的 miRNA, 其中 miR-423-5p 在 GH 型垂体腺瘤中低表达; 经过对比后发现, miR-423-5p 具有抑制 GH 型垂体腺瘤细胞增殖、诱导其凋亡并减少 GH 释放的作用。细胞凋亡在肿瘤的发生、发展过程中具有重要作用, 而研究已经证实, miR-212 与细胞凋亡关系密切<sup>[15]</sup>。既往研究表明, 在前列腺癌患者中, 其肿瘤组织与癌旁组织内 miR-212 的表达水平不同, 肿瘤组织内 miR-212 水平显著降低, 进一步研究发现 miR-212 能够显著提高前列腺癌细胞的凋亡水平<sup>[16]</sup>。同时有研究表明, miR-212 在乳腺癌组织中表达水平显著降低, 上调其表达水平能够显著抑制乳腺癌细胞的增殖及侵袭能力并促进其凋亡。有研究显示, 在 GH 型垂体腺瘤中, miR-212 同样发挥类似“抑癌基因”作用, 及机制可能与其能够促进垂体腺瘤细

胞凋亡有关<sup>[17]</sup>, 但具体机制尚不明确。本研究结果显示, 未缓解组患者血清中 miR-212 表达水平降低, 这与既往研究结果一致。尽管 miR-212 在调控 GH 型垂体腺瘤的作用机制尚不是十分清楚, 但结合既往在其他肿瘤中的研究, 其分子机制可能与 miR-212 对肿瘤细胞凋亡的调控有关<sup>[18]</sup>。

既往研究表明, miR-423-5p 在多种肿瘤组织中表达异常, 参与多种肿瘤组织的发生及发展, 且在不同肿瘤组织中发挥不同的生物学功能, 例如, miR-423-5p 在神经胶质瘤组织中高表达, 下调 miR-423-5p 的表达水平可抑制胶质瘤细胞的增殖并抑制肿瘤增长; 相反, 上调胶质瘤细胞中的 miR-423-5p 表达则会增强细胞的增殖及侵袭能力<sup>[14-15]</sup>。外源性 miR-423-5p 能够提高胃癌细胞的异型性, 并能够增强胃癌细胞的侵袭能力<sup>[19-20]</sup>。但是, miR-423-5p 在 GH 型垂体腺瘤组织中发挥的作用鲜有报道, miR-423-5p 对 GH 型垂体腺瘤细胞的生物学功能尚不清楚。本研究对两种预后结局患者血清中 miR-423-5p 表达水平进行对比, 发现缓解组患者血清中 miR-423-5p 表达水平较未缓解组患者血清高, 说明在 GH 型垂体腺瘤组织中 miR-423-5p 的表达对肿瘤细胞具有促进作用, 但其作用机制尚不明确, 也可能与本研究的样本量较少, 术后随访时间较短有关。

综上所述, GH 型垂体腺瘤患者血清 miR-212 与 miR-423-5p 表达水平与患者预后有关, 二者的表达水平对 GH 型垂体腺瘤患者的预后具有一定的诊断价值。

### 参考文献

- [1] 于群, 鲁艾林. 垂体腺瘤分类及治疗方法的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(1): 60-63.
- [2] BEN-SHLOMO A, DENG N, DING E, et al. DNA damage and growth hormone hypersecretion in pituitary somatotroph adenomas[J]. J Clin Invest, 2020, 130(11): 5738-5755.
- [3] MOLITCH M E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.
- [4] ZHAO S, LI J, FENG J, et al. Identification of Serum miRNA-423-5p Expression Signature in Somatotroph Adenomas[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019(1/2): 8516858.
- [5] CHEN W, SONG J, BIAN H, et al. The functions and targets of miR-212 as a potential biomarker of cancer diagnosis and therapy[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(4): 2392-2401.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 肢端肥大症诊治中国专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 751-

760.

- [7] ALTERMEIER C M, MAGILL S T, BLEVINS LS J R, et al. Molecular Biology of Pituitary Adenomas[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(4):391-400.
- [8] ZHAO Y, ZHANG H, LIAN W, et al. Collision tumors composed of meningioma and growth hormone-secreting pituitary adenoma in the sellar region: Case reports and a literature review [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50):e9139.
- [9] DICUONZO F, PURCIARIELLO S, DE MARCO A, et al. Inoperable Giant Growth Hormone-secreting Pituitary Adenoma: Radiological Aspects, Clinical Management and Pregnancy Outcome [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(2):214-220.
- [10] NISHIOKA H, INOSHITA N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors[J]. Brain Tumor Pathol, 2018, 35(2):57-61.
- [11] MISHRA S, YADAV T, RANI V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 98:12-23.
- [12] WANG H Y, GAO H Q. Reduction of miR-212 contributes to pituitary adenoma cell invasion via targeting c-Met [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(2):81-88.

- [13] JI C, JU S, QIANG J. miR-212 and mTOR form a regulation loop to modulate autophagy in colorectal adenoma HT-29 cells[J]. Discov Med, 2018, 25(140):265-275.
- [14] 赵斯达, 高华. 血清 miR-423-5p 对生长激素腺瘤增殖的影响[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(1):32-35.
- [15] 蒋昕, 罗居东, 张舒羽. miR-212/132 簇生物学功能研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(11):880-884.
- [16] 郑博, 刘欣, 邹宇龙, 等. miR-212 在老年前列腺癌患者中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭、转移的影响机制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3):312-316.
- [17] 李剑, 刘志刚, 赵军, 等. 垂体生长激素腺瘤患者血清 miR-212 与 SIRT1 表达及与预后相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(9):1328-1332.
- [18] 应江辉, 蒋佩佩, 金灿灿, 等. microRNA-212 对胃癌细胞系 SGC7901 迁移和侵袭能力的影响[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(9):644-648.
- [19] 国芳, 姚玮艳, 戴欣, 等. 血清 miRNA 作为胃癌早期诊断标记物的初步研究[J]. 胃肠病学, 2014, 19(4):198-202.
- [20] 贺爱军, 任羽, 曹波, 等. miR-425-5p 靶向 ZNF423 基因调控 Notch 信号通路促进胃癌细胞侵袭转移[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(6):735-739.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-01-28)

(上接第 1520 页)

- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement: M100-S28 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [4] 董琳, 张旭玉, 李嫦嫦, 等. 儿童革兰阴性菌血流感染的流行病学及细菌耐药特征[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(9):683-688.
- [5] 周君辰, 李娟, 董爱英, 等. 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌血流感染的危险因素分析[J]. 疾病监测, 2022, 37(3):356-360.
- [6] 温海楠, 谢守军, 刘晓雷, 等. 2016—2019 年河北省儿童血培养检出病原菌及其耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 9(20):813-821.
- [7] 景春梅, 许红梅, 赵瑞秋, 等. 2016—2018 年 11 所医院儿童血培养分离菌的耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(1):78-87.
- [8] 韩善梅, 郑金聪, 陈国英, 等. 成人与小儿血流感染病原菌及耐药的对比分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32):18-20.
- [9] 屈元晔. 2016—2020 年肿瘤专科医院血流感染的病原菌分布及耐药分析[J]. 国外医药(抗生素分册), 2022, 43(1):56-61.
- [10] 高建萍, 龙训琴, 陈俊莉. 2 389 例血液标本培养的病原菌分离鉴定及耐药性的结果分析[J]. 中国实验诊断学,

2017, 21(4):597-600.

- [11] 曾莉, 景春梅. 2017—2018 年重庆地区 275 例儿童感染沙门菌的临床分布及耐药性分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(23):4131-4133.
- [12] 叶闻瑜, 杨梅雄, 兰连成, 等. 2012—2018 年某院鲍曼不动杆菌感染相关危险因素及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2021, 9(27):37-41.
- [13] 邓慧玲, 张玉凤, 蔡慧君, 等. 儿童嗜麦芽窄食单胞菌临床分离株耐药性多中心研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 4(21):456-460.
- [14] 马军, 张险峰, 徐杰, 等. 血液科肿瘤患者血流感染细菌分布特征及耐药性分析[J]. 华南预防医学, 2021, 12(47):1594-1596.
- [15] 王月, 陈晓, 王若南, 等. 浙江省临床分离沙门菌血清型、药物敏感性和毒力基因的研究[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(10):646-650.
- [16] 孟雪斐, 张鸿娟, 马志刚, 等. 2018—2020 年多中心血流感染分离菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 11(46):985-993.
- [17] 李静, 周林, 徐文健, 等. 住院患儿感染流感嗜血杆菌的血清型和耐药特点分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 2(2):112-115.

(收稿日期:2021-10-19 修回日期:2022-03-13)