

• 论 著 •

血清微小 RNA-373 在胃癌中的表达水平及其诊断价值*

邓舒尹¹, 蒲 荣^{2△}

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学东莞第三临床医学院检验科, 广东东莞 523000

摘要:目的 探讨微小 RNA-373(miR-373)在胃癌中的表达水平及其诊断价值。方法 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月广东医科大学东莞第三临床医学院胃癌诊疗中心收治的胃癌患者 80 例作为胃癌组, 选取同期在广东医科大学东莞第三临床医学院接受胃镜检查, 经病理学检查未见肿瘤的胃良性疾病患者 80 例作为胃良性疾病组, 选取同期行健康体检的体检健康者 80 例作为对照组。采集受试者血清样本, 利用实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)技术检测 miR-373 的表达水平, 并分析其与临床病理特征的相关性。采用全自动化学发光免疫分析法, 检测血清糖类抗原 199(CA199)和癌胚抗原(CEA)。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-373、CA199 和 CEA 对胃癌的诊断效能。结果 胃癌组血清 miR-373、CA199 和 CEA 表达水平均高于胃良性疾病组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-373 表达水平与胃癌患者的肿瘤最大径、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, miR-373、CA199 和 CEA 诊断胃癌的曲线下面积分别为 0.880(95%CI: 0.819~0.926)、0.874(95%CI: 0.813~0.921)、0.836(95%CI: 0.769~0.889), miR-373 的诊断效能优于传统肿瘤标志物 CA199 和 CEA。结论 miR-373 在胃癌组织中呈高表达, 且 miR-373 的表达水平与胃癌的临床病理特征相关, 在胃癌的早期诊断中有较高的应用价值。

关键词:微小 RNA-373; 胃癌; 表达水平; 早期诊断; 生物标志物**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.005 **中图法分类号:**735.2**文章编号:**1673-4130(2024)10-1175-05**文献标志码:**A

Expression level of serum microRNA-373 in gastric cancer and its diagnostic value*

DENG Shuyin¹, PU Rong^{2△}

1. First Clinical College, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Dongguan Third Clinical College of Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression level and diagnostic value of microRNA-373 (miR-373) in gastric cancer. **Methods** A total of 80 patients with gastric cancer admitted to the Gastric Cancer Diagnosis and Treatment Center of Dongguan Third Clinical College of Guangdong Medical University from February 2021 to February 2023 were selected as the gastric cancer group. 80 patients with benign gastric diseases who underwent gastroscopy in Dongguan Third Clinical College of Guangdong Medical University during the same period and did not have tumors by pathological examination were selected as the benign gastric disease group, and 80 healthy subjects who underwent the physical examination during the same period were selected as the control group. Serum samples were collected from the subjects, and the expression level of miR-373 was detected by real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), and its correlation with clinicopathological features was analyzed. Serum carbohydrate antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) were detected by automatic chemiluminescence immunoassay. The diagnostic efficacy of miR-373, CA199 and CEA for gastric cancer was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression levels of serum miR-373, CA199 and CEA in gastric cancer group were higher than those in benign gastric

* 基金项目: 东莞市社会发展科技项目(20231800935452)。

作者简介: 邓舒尹, 女, 助理讲师, 主要从事微生物检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: purong328073@163.com。

disease group and control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of miR-373 was closely related to tumor maximum diameter, lymph node metastasis and TNM stage in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of miR-373, CA199 and CEA in the diagnosis of gastric cancer was (95% CI: 0.819–0.926), 0.874 (95% CI: 0.813–0.921) and 0.836 (95% CI: 0.769–0.889), respectively. The diagnostic efficacy of miR-373 was better than that of traditional tumor markers CA199 and CEA. **Conclusion** miR-373 is highly expressed in gastric cancer tissues, and the expression level of miR-373 is related to the clinicopathological features of gastric cancer, which has high application value in the early diagnosis of gastric cancer.

Key words: microRNA-373; gastric cancer; expression level; early diagnosis; biomarker

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率近年来持续上升,严重影响着人类健康^[1]。据世界卫生组织统计,胃癌已经成为全球第五常见的癌症类型,并且在发展中国家尤其普遍^[2]。尽管近年来医学领域在胃癌的诊断和治疗方面取得了显著进展,但由于该疾病的复杂性和高度异质性导致其治疗效果和预后仍然不理想。因此,寻找更有效的早期诊断标志物和治疗靶点对于提高胃癌患者的生存率和生活质量具有重要意义。

微小 RNA(miRNA)是一类长度约为 22 个核苷酸的小分子非编码 RNA,广泛参与细胞内的基因调控网络。通过与靶基因的 3' 非翻译区结合,miRNA 可以诱导靶基因的降解或抑制其翻译,从而影响多种生物学过程,包括细胞增殖、凋亡、分化和迁移等^[3]。近年来,越来越多的研究表明 miRNA 在癌症中的异常表达与肿瘤的发生、发展和预后密切相关^[4-6]。miR-373 是 miRNA 家族中一个较为重要的成员,其不同类型的癌症中异常表达^[7-9]。此外,有研究显示 miR-373 在胃癌中也表现出不同寻常的调控模式,暗示着其在该癌症中可能具有独特的生物学功能和潜在的诊断价值^[10]。然而,关于 miR-373 在胃癌中的确切表达水平及其在胃癌诊断中的潜在价值尚未完全阐明。本研究旨在系统地探究 miR-373 在胃癌组织中的表达水平,结合临床病理资料,评估其在胃癌早期诊断中的潜在价值,以期对胃癌早期筛查和诊断提供新的生物学标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月广东医科大学东莞第三临床医学院(下称本院)胃癌诊疗中心收治的胃癌患者 80 例作为胃癌组,其中男 48 例,女 32 例;年龄 40~80 岁,平均(62.52±11.32)岁。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为胃癌,且为初次确诊;(2)无其他恶性肿瘤;(3)未接受放化疗或手术治疗;(4)无严重心脑血管、肝肾功能损害或免疫系

统疾病。排除标准:(1)有严重感染或炎症;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)临床资料不完整。另选取同期在本院接受胃镜检查,经病理学检查未见肿瘤的胃炎、胃息肉或胃溃疡患者 80 例作为胃良性疾病组,选择同期进行健康体检的 80 例体检健康者作为对照组,配对年龄和性别。本研究已获得医院伦理委员会的批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 样本采集 采集受试者空腹静脉血 10 mL,置于 RNase-free 离心管中,以 4 500 r/min 离心 8 min,收集血清,迅速冷冻保存在液氮中。

1.2.2 miRNA 提取和合成 cDNA 从冷冻保存的血清样本中提取总 RNA,采用 Trizol 试剂盒(Invitrogen,美国)进行提取。使用 NanoDrop 2000(Thermo Fisher Scientific,美国)检测 RNA 的纯度和浓度。根据提取的 RNA 模板,使用 TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit(Applied Biosystems,美国)合成 miRNA 的 cDNA。

1.2.3 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 利用 TaqMan™ Universal PCR Master Mix II(Applied Biosystems,美国)进行 qRT-PCR 检测。使用 TaqMan™ MicroRNA Assays(Applied Biosystems,美国)分析 miR-373 的表达水平,并以 U6 作为内参进行标准化。反应体系中含有 10 ng 的 cDNA 模板,反应条件:预变性 95 ℃ 5 min,然后 40 个循环,每个循环包括变性 95 ℃ 15 s,退火和延伸 60 ℃ 1 min。miR-373 上游引物序列为 5'-TTGTGTCAATATGCGATGATGT-3',下游引物序列为 5'-GCGAGCA-CAGAATTAATACGAC-3'。U6 上游引物序列为 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物序列为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。利用 StepOne™ 软件(Applied Biosystems,美国)对 qRT-PCR 得到的数据进行分析,计算 miR-373 的相对表达量,并用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.2.4 血清蛋白标志物检测 采用全自动化学发光免疫分析法,检测受试者血清糖类抗原 199(CA199)和癌胚抗原(CEA)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,进一两两比较采用 SNK- q 法。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-373 在胃癌早期诊断中的应用价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 3 组性别、年龄、既往病史等

一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组血清 miR-373、CA199 和 CEA 表达水平比较 胃良性疾病组血清 miR-373、CA199 和 CEA 表达水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);胃癌组血清 miR-373、CA199 和 CEA 表达水平均高于胃良性疾病组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 miR-373 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系 胃癌组织中 miR-373 表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和 TNM 分期有关($P < 0.05$),而与患者性别、年龄、肿瘤分化程度及浸润深度无关($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组临床资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)	既往病史		肿瘤家族史	吸烟	饮酒
		男	女		高血压	糖尿病			
胃癌组	80	48	32	62.52±11.32	8	22	5	58	67
胃良性疾病组	80	43	37	63.39±11.18	13	21	6	51	62
对照组	80	39	41	64.07±11.57	11	19	3	49	56
F/χ^2		2.048		2.568	1.370	0.304	1.062	2.482	4.293
P		0.359		0.393	0.504	0.859	0.695	0.289	0.117

表 2 3 组血清 miR-373、CA199 和 CEA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-373 表达量	CA199 (U/mL)	CEA (ng/mL)
胃癌组	80	5.47±1.11 ^{ab}	9.37±2.05 ^{ab}	5.42±0.94 ^{ab}
胃良性疾病组	80	3.78±0.89	6.64±1.33	4.03±0.76
对照组	80	3.54±0.83	6.39±1.07	4.01±0.72
F		23.085	21.462	20.934
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与胃良性疾病组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 miR-373 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miR-373	t	P
性别			0.699	0.487
男	48	5.48±0.96		
女	32	5.33±0.91		
年龄(岁)			0.327	0.744
<60	33	5.46±0.93		
≥60	47	5.39±0.95		
肿瘤最大径(cm)			7.321	<0.001
<5	39	4.62±0.85		

续表 3 miR-373 表达水平与胃癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	miR-373	t	P
≥5	41	6.17±1.03		
分化程度			1.134	0.260
中高分化	45	5.52±0.93		
低分化	35	5.28±0.95		
淋巴结转移			5.394	<0.001
有	47	5.90±1.06		
无	33	4.73±0.78		
TNM 分期(期)			4.250	<0.001
I~II	38	4.94±0.75		
III~IV	42	5.85±1.11		
浸润深度			1.431	0.157
T1~T2	32	5.61±1.02		
T3~T4	48	5.30±0.90		

2.4 血清 miR-373、CA199 和 CEA 对胃癌的诊断价值 ROC 曲线分析显示,miR-373、CA199 和 CEA 诊断胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.880(95%CI: 0.819~0.926)、0.874(95%CI: 0.813~0.921)、0.836(95%CI: 0.769~0.889),各指标对比差异无统

计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 血清 miR-373、CA199 和 CEA 对胃癌的诊断效能

项目	截断值	AUC	P	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-373	4.74	0.880	<0.001	0.819~0.926	76.25	90.00
CA199	8.12 U/mL	0.874	<0.001	0.813~0.921	71.25	91.25
CEA	4.88 ng/mL	0.836	<0.001	0.769~0.889	72.50	81.25

3 讨 论

miR-373 作为一种具有调控功能的微小 RNA，其生物学功能在肿瘤中具有双重作用。一方面，miR-373 可能通过靶向特定的抑癌基因或抑制转移抑制基因来促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。已有研究表明，在子宫内膜癌中，miR-373 可以充当促进剂，直接靶向调节 LATS2，促进癌细胞增殖、侵袭和转移^[11]。另一方面，miR-373 可能通过靶向促癌基因或激活转移促进基因来抑制肿瘤的发展。有研究发现，miR-373 在喉癌中表现为抑制剂，通过作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，抑制喉癌细胞的增殖和转移^[12]。miR-373 在不同肿瘤类型中的作用机制可能存在差异，因此需要进一步的实验来验证其在胃癌中的作用机制。有研究报道，在胃癌患者血清中 miR-373 相对表达水平显著上调^[13]。本研究通过对 80 例胃癌患者血清样本的收集和实验室分析，验证了 miR-373 在胃癌组织中表达上调现象，并提供了新的证据支持 miR-373 作为胃癌诊断的潜在标志物。本研究进一步对 miR-373 的表达水平与胃癌患者临床病理特征之间的关系进行了分析，发现 miR-373 的表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和 TNM 分期等关键临床病理特征密切相关，肿瘤最大径 ≥ 5 cm、出现淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期的患者胃癌组织中 miR-373 相对表达水平显著高于肿瘤最大径 <5 cm、未出现淋巴结转移和 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期患者，这提示 miR-373 可能在胃癌的发生和进展中起到促进作用，并可能参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程。miR-373 的上调机制尚不完全清楚，但有研究表明多个信号通路可能参与其中，miR-373 的上调可能与胃癌相关转录因子、细胞周期调控因子及上游调控因子等异常表达有关^[14-16]。未来的研究可以进一步探究 miR-373 与这些调控因子之间的相互作用，以及 miR-373 调控靶基因的功能和作用机制。

由于胃癌在早期常无明显症状，诸多患者被确诊时已到晚期，生存率较低，因此早期诊断对于提高患者生存率至关重要。CA199 和 CEA 是临床上作为癌

症筛查的血清学肿瘤标志物，CA199 和 CEA 水平增高，提示可能存在消化道恶性肿瘤^[17-18]。miR-373 的上调表达与胃癌的关联使其成为可能的诊断标志物之一。基于这一特点，本研究通过构建 miR-373、CA199 和 CEA 的 ROC 曲线，进一步评估了 miR-373 的诊断价值，发现 miR-373 在胃癌的诊断中具有较高的灵敏度和特异度，诊断价值与 CA199 或 CEA 相同，可以作为一种辅助的胃癌诊断指标。此外，miR-373 作为一个潜在的治疗靶点也值得关注。有研究发现，通过干扰 miR-373 表达可以抑制胃癌细胞的增殖和侵袭能力，从而具有潜在的治疗效果^[19-20]。因此，进一步研究 miR-373 在胃癌治疗中的应用潜力，可能为胃癌的个体化治疗提供新的思路和策略。

综上所述，miR-373 在胃癌中的表达水平显著上调，并具有较高的诊断价值。miR-373 可能参与胃癌的发生和发展，并与胃癌的病理特征密切相关。然而，miR-373 在胃癌中的作用机制仍需进一步研究和验证。未来的研究可以探索 miR-373 与胃癌的相关信号通路，以及其在个体化治疗中的潜在应用价值，为胃癌的精准诊断和治疗提供新的思路和方法。

参考文献

[1] 常珊碧, 穆原, 巨恒宇, 等. PG I、PGR、CA72-4、CA19-9、CEA 联合检测在胃癌诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(23): 2880-2884.

[2] GARCIA-PEREZ J, LOPE V, LARREA-BAZ N F D, et al. Risk of gastric cancer in the environs of industrial facilities in the MCC-Spain study[J]. Environ Pollut, 2021, 278(2): 116854.

[3] ZHANG Y, STURGIS E M, WEI P, et al. A genetic variant within MDM4 MDM4 3' UTR miRNA binding site is associated with HPV16-positive tumors and survival of oropharyngeal cancer[J]. Mol Carcinogen, 2019, 58(12): 2276-2285.

[4] ZHOU L, SO J, KAPOOR R, et al. Prospective validation of a serum miRNA panel for early detection of gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15): 4065.

- [5] 张馨月,杨佳欣. miRNA 在性腺生殖细胞肿瘤中的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(5): 373.
- [6] PHAM V V H, LIU L, BRACKEN C P, et al. pDriver: a novel method for unravelling personalised coding and miRNA cancer drivers[J]. *Bioinformatics*, 2021, 37(19): 3285-3292.
- [7] 丛竹军,张海俊,李漪. microRNA-373 过表达可促进乳腺癌侵袭转移[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1224-1226.
- [8] LIN S C, WU H L, YE H L Y, et al. Activation of the miR-371/372/373 miRNA cluster enhances oncogenicity and drug resistance in oral carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9442.
- [9] 王娴婷,郑良达,解晶,等. 多发性骨髓瘤患者骨髓组织中 miRNA-181a、miRNA-373 的表达及相关性分析[J]. 中国医药导报, 2019, 16(11): 85-88.
- [10] 史艳芬,胡高峰,罗杰,等. 不同双荧光素酶方法对检测胃癌相关 miRNAs 靶向基因 TIAM1 的影响[J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(1): 28-31.
- [11] 孟圆圆,迟鹏宇,马丽辉,等. 子宫内膜癌组织微小 RNA-373 表达情况及其对子宫内膜癌细胞增殖、迁移的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(3): 82-87.
- [12] 彭丽娜,武川军,要兆旭,等. 基于磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白信号通路小干扰 RNA 沉默微小 RNA-373 对喉癌细胞的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2022, 29(3): 185-187.
- [13] 黄奕龙,罗强,黄爱茹. 胃癌患者血清中 miR-373 和 miR-592 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2022, 62(4): 82-85.
- [14] 毛竹君,祝利民,卢艳琳,等. miRNA 通过转录因子及 EMT 相关调控蛋白在胃癌侵袭转移中的作用机制研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(8): 890-892.
- [15] 黄金,张剑林. miR-373 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(3): 236-238.
- [16] 胡广军,宗殿亮,孙清森,等. lncRNA MEG3 对胃癌细胞侵袭、转移及 miR-373-5p/BTG3 轴的影响[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(11): 1356-1363.
- [17] WANG L, WANG L F, CHANG W D, et al. MicroRNA-373 promotes the development of esophageal squamous cell carcinoma by targeting LATS2 and OXR1[J]. *Int J Biol Marker*, 2019, 34(2): 148-155.
- [18] 叶梦茜,干金妮,张敏鸽. 高分辨率 MRI 联合微小 RNA-135a-5p、微小 RNA-373 对宫颈癌的诊断价值研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(19): 2084-2089.
- [19] 刘闯,周昕,王飞. miR-373 靶向 SIRT1 基因抑制胃癌细胞增殖和迁移的研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(10): 1174-1179.
- [20] 余江涛,孙德利,解寒冰,等. miR-373 对人胃癌 SGC7901 细胞生物学行为的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(10): 966-969.

(收稿日期:2023-08-20 修回日期:2024-01-21)

(上接第 1174 页)

- 治疗进展[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2018, 13(1): 4-7.
- [4] CHEW H-S J, THIARA E, LOPEZ V, et al. Turning frequency in adult bedridden patients to prevent hospital-acquired pressure ulcer: a scoping review[J]. *Int Wound J*, 2018, 15(2): 225-236.
- [5] FAYOLLE M, MORSLI M, GELIS A, et al. The persistence of staphylococcus aureus in pressure ulcers: a colonising role[J]. *Genes(Basel)*, 2021, 12(12): 1883.
- [6] 于家傲,高欣欣. 细菌生物膜与慢性创面感染[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(12): 842-847.
- [7] STEPANOVIC S, VUKOVIC D, DAKIC I, et al. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation[J]. *J Microbiol Methods*, 2000, 40(2): 175-179.
- [8] ROY R, TIWARI M, DONELLI G, et al. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action[J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 522-554.
- [9] EGLSEER D, HOEDL M, LOHRMANN C. Nutritional management of older hospitalised patients with pressure injuries[J]. *Int Wound J*, 2019, 16(1): 226-232.
- [10] ABBAS H A, SHAKER G H, MOSALLAM F M, et al. Novel silver metformin nano-structure to impede virulence of staphylococcus aureus[J]. *AMB Express*, 2022, 12(1): 84.
- [11] MEHRAN A, MAHENDRA R. Recent progress in nano-formulations of silver nanoparticles with cellulose, chitosan, and alginate acid biopolymers for antibacterial applications[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(21/22): 8669-8676.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2024-01-10)