

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.037

LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 在人胃癌组织中的表达及临床意义*

许丽华 张允[△] 仇俊兰 张怀 潘承祺

(南京大学医学院附属苏州医院肿瘤内科 江苏苏州 215000)

摘要 目的:探讨长链非编码核糖核酸(LncRNA)细胞因子信号转导抑制因子2-反义转录本1(SOCS2-AS1)、微小核糖核酸(miRNA)-454-3p 在人胃癌组织中的表达及临床意义。**方法:**选取120例行胃癌根治术患者的胃癌组织和癌旁组织。检测上述组织中LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达。分析LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达与胃癌患者临床病理特征和预后的关系,多因素COX回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。**结果:**胃癌组织中LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达均低于癌旁组织($P<0.05$)。LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达与分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM分期有关($P<0.05$)。LncRNA SOCS2-AS1 低表达组3年总生存率(OS)低于LncRNA SOCS2-AS1 高表达组,miR-454-3p 低表达组3年OS 低于miR-454-3p 高表达组($P<0.05$)。发生淋巴结转移、TNM分期III期是胃癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$),miR-454-3p、LncRNA SOCS2-AS1 高表达是胃癌患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。**结论:**胃癌组织中LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 呈低表达,二者与胃癌患者病理特征及预后不良密切相关。

关键词:胃癌;LncRNA SOCS2-AS1;miR-454-3p;病理特征;预后

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4327-03

Expression and Clinical Significance of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p in Human Gastric Cancer Tissues*

XU Li-hua, ZHANG Yun[△], QIU Jun-lan, ZHANG Huai, PAN Cheng-qi

(Department of Oncology, Suzhou Hospital Affiliated to Medicine School of Nanjing University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of long non-coding ribonucleic acids (LncRNA) cytokine signal transduction inhibitor 2-antisense transcript 1 (SOCS2-AS1) and micribonucleic acid (miRNA)-454-3p in human gastric cancer tissues. **Methods:** The gastric cancer tissues and adjacent tissues of 120 patients undergoing radical gastrectomy were selected. The expression of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p in above-mentioned tissues were detected. After 3 years of follow-up, the relationship between the expression of LncRNA SOCS2-AS1, miR-454-3p and the clinical pathological characteristics and prognosis of gastric cancer patients by analysis, and the influencing factors of poor prognosis in gastric cancer patients were analyzed by multivariate COX regression. **Results:** The expression of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p in gastric cancer tissues was lower than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p was related to the degree of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$). The 3-year overall survival (OS) in LncRNA SOCS2-AS1 low expression group was lower than that in LncRNA SOCS2-AS1 high expression group, and the 3-year OS in miR-454-3p low expression group was lower than that in miR-454-3p high expression group ($P<0.05$). Lymph node metastasis and TNM stage III were risk factors for poor prognosis in gastric cancer patients ($P<0.05$). High expression of miR-454-3p and LncRNA SOCS2-AS1 was a protective factor for poor prognosis in gastric cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The low expression of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p in gastric cancer tissues is closely related to the pathological characteristics and poor prognosis of gastric cancer patients.

Key words: Gastric cancer; LncRNA SOCS2-AS1; miR-454-3p; Pathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4327-03

前言

胃癌的早期症状不明显且缺乏特异性,导致确诊时病情已为晚期,治疗后预后不理想^[1]。非编码核糖核酸(RNA)是无蛋白

质编码的RNA转录本,主要包括长链非编码核糖核酸(LncRNA)和微小核糖核酸(miRNA),二者参与细胞增殖、凋亡、自噬及肿瘤的发生发展^[2]。LncRNA 细胞因子信号转导抑制因子2-反义转录本1(SOCS2-AS1)可通过转录调控与细胞周期、细胞

* 基金项目:江苏省科技厅社会发展-临床前沿技术项目(BE2018669)

作者简介:许丽华(1989-),女,硕士,主治医师,从事胃肠道恶性肿瘤诊治工作,E-mail: xulihua202406@163.com

△ 通讯作者:张允(1989-),女,硕士,主治医师,从事胃肠道恶性肿瘤诊治工作,E-mail: 995779857@qq.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

凋亡、增殖和迁移等相关的基因,抑制致癌信号传导,与神经胶质瘤、透明细胞肾癌发生发展有关。miR-454-3p 是可参与恶性肿瘤进展的 miRNA,其低表达可通过靶向转录因子 E 盒结合锌指蛋白 2 负向调控膀胱癌细胞的侵袭和迁移^[3]。miR-454-3p 低表达还与肺癌癌细胞增殖和侵袭有关^[4]。本研究观察 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 在胃癌组织中的表达情况,并探讨二者与胃癌患者病理特征及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 12 月至 2020 年 12 月期间收治的 120 例行胃癌根治术的患者。胃癌患者中,男 71 例,女 49 例;TNM 分期:III 期 46 例, I ~ II 期 74 例;年龄 ≥ 60 岁 53 例, < 60 岁 67 例。纳入标准:(1)经病理学检查确诊^[5],均行胃癌根治术;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)资料完整;(4)均未接受抗癌治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病、传染性疾病;(2)合并其他重要脏器功能障碍者;(3)妊娠期及哺乳期妇女。本研究通过我院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者浸润深度、年龄、分化程度、性别、肿瘤部位、淋巴结转移情况、TNM 分期等临床资料。

1.2.2 LncRNA SOCS2-AS1 和 miR-454-3p 表达检测及分组 收集胃癌患者术中切除的胃癌组织和癌旁组织,使用 Trizol 法

从组织中提取总 RNA,采用 PARIS™ Kit 试剂盒分离和纯化细胞质和核 RNA,使用逆转录试剂盒总 RNA 转化为 cDNA,进行实时荧光定量聚合酶链反应。以 U6 为内参,引物由南京金斯瑞生物科技有限公司设计并合成。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 LncRNA SOCS2-AS1 和 miR-454-3p 表达。根据胃癌组织中 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达均值将胃癌患者分为 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 高 / 低表达组。

1.3 随访

所有患者出院后以复查或电话方式随访 3 年,第一年每 3 个月一次,第二年每 6 个月一次,随访截止时间为 2023 年 12 月,随访终点为随访时间结束或随访患者死亡,统计患者 3 年总生存率(OS)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 28.0 软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用 t 或 F 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,使用卡方检验。Kaplan-Meier 法分析胃癌患者的生存率。多因素 COX 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达水平

胃癌组织中 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达均低于癌旁组织 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达水平 $(\bar{x} \pm s)$
Table 1 Expression levels of LncRNA SOCS2-AS1 and miR-454-3p $(\bar{x} \pm s)$

| Groups | n | LncRNA SOCS2-AS1 | miR-454-3p |
|-----------------------|-----|------------------|-------------|
| Gastric cancer tissue | 120 | 1.31 ± 0.29 | 1.13 ± 0.25 |
| Adjacent tissue | 120 | 2.07 ± 0.53 | 2.49 ± 0.68 |
| t | | 13.780 | 20.563 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

2.2 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达与胃癌临床病理特征的关系

LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达与分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期有关 ($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤部位无关 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 高 / 低表达组胃癌患者生存分析

随访 3 年,120 例胃癌患者中失访 3 例,死亡 33 例,3 年 OS 为 71.79%(84/117)。LncRNA SOCS2-AS1 低表达组 (≤ 1.31 , 60 例)3 年 OS 为 60.00%(36/60),低于 LncRNA SOCS2-AS1 高表达组 (> 1.31 , 57 例)84.21%(48/57) ($\log\text{-rank } 2=8.598, P < 0.05$);miR-454-3p 低表达组 (≤ 1.13 , 59 例)3 年 OS 为 57.63%(34/59),低于 miR-454-3p 高表达组 (> 1.13 , 58 例)86.21%(50/58) ($\log\text{-rank } 2=11.860, P < 0.05$)。

2.4 影响因素分析

以胃癌患者预后为因变量,以年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移、LncRNA

SOCS2-AS1、miR-454-3p 为自变量构建 COX 回归分析模型。单因素 COX 回归分析结果显示,淋巴结转移、分化程度、LncRNA SOCS2-AS1、浸润深度、TNM 分期、miR-454-3p 与胃癌患者预后不良有关 ($P < 0.05$),多因素 COX 回归分析结果显示, LncRNA SOCS2-AS1 [HR (95%CI)=0.671 (0.409 ~ 0.935)], miR-454-3p [HR (95%CI)=0.573 (0.385 ~ 0.782)] 高表达是胃癌患者预后不良的保护因素 ($P < 0.05$),发生淋巴结转移 [HR (95%CI)=1.704 (1.584 ~ 1.835)], TNM 分期 III 期 [HR (95%CI)=1.432 (1.135 ~ 1.682)] 是胃癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。

3 讨论

胃癌属于消化系统癌症,预后较差,影响患者生存期^[6]。LncRNA 和 miRNA 可激活间充质 - 上皮转化因子蛋白的表达,促进胃癌细胞侵袭和迁移,参与胃癌的发生、发展进程^[7]。

LncRNA SOCS2-AS1 可通过调节癌基因参与肿瘤的发生、发展,LncRNA SOCS2-AS1 表达水平在结直肠癌中较低,可通

表 2 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达与胃癌临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)Table 2 Relationship between the expression of LncRNA SOCS2-AS1, miR-454-3p and clinical pathological characteristics of gastric cancer ($\bar{x} \pm s$)

| Clinicopathological features | n | LncRNA SOCS2-AS1 | F/t | P | miR-454-3p | F/t | P |
|---------------------------------|----|------------------|-------|--------|------------|--------|--------|
| Age | | | 1.816 | 0.072 | | 1.628 | 0.106 |
| <60 years old | 67 | 1.35± 0.21 | | | 1.16± 0.19 | | |
| ≥60 years old | 53 | 1.26± 0.33 | | | 1.09± 0.28 | | |
| Gender | | | 0.970 | 0.334 | | 1.166 | 0.246 |
| Male | 71 | 1.29± 0.32 | | | 1.11± 0.26 | | |
| Female | 49 | 1.34± 0.20 | | | 1.16± 0.18 | | |
| Tumor site | | | 0.175 | 0.840 | | 0.059 | 0.943 |
| Fundus cardia | 36 | 1.32± 0.30 | | | 1.13± 0.25 | | |
| Other | 24 | 1.34± 0.32 | | | 1.14± 0.27 | | |
| Gastric antrum | 60 | 1.30± 0.27 | | | 1.12± 0.24 | | |
| Depth of infiltration | | | 8.739 | <0.001 | | 5.954 | <0.001 |
| Not reached the serous membrane | 74 | 1.40± 0.16 | | | 1.18± 0.12 | | |
| Invading the serous membrane | 46 | 1.17± 0.10 | | | 1.05± 0.11 | | |
| Differentiated degree | | | 9.309 | <0.001 | | 9.972 | <0.001 |
| High differentiation | 55 | 1.41± 0.10 | | | 1.20± 0.09 | | |
| Medium/Low differentiation | 65 | 1.23± 0.11 | | | 1.07± 0.05 | | |
| TNM stage | | | 5.972 | <0.001 | | 10.337 | <0.001 |
| I ~ II | 74 | 1.37± 0.15 | | | 1.19± 0.10 | | |
| III | 46 | 1.21± 0.13 | | | 1.03± 0.04 | | |
| Lymphatic metastasis | | | 7.214 | <0.001 | | 4.511 | <0.001 |
| No | 72 | 1.39± 0.16 | | | 1.17± 0.13 | | |
| Yes | 48 | 1.19± 0.13 | | | 1.07± 0.10 | | |

过靶向抑制 miR-1264 促进 SOCS2 表达,显著抑制结直肠癌细胞增殖、集落形成、迁移及体外侵袭^[8]。上调 LncRNA SOCS2-AS1 表达可抑制子宫内膜癌细胞增殖,且其低表达与子宫内膜晚期临床分期和不良预后有关^[9]。本研究显示,LncRNA SOCS2-AS1 在胃癌组织中呈低表达,还与胃癌患者临床病理特征及 OS 下降有关。分析与 LncRNA SOCS2-AS1 调控 Hippo-YAP 信号通路有关。Hippo-YAP 信号通路参与调控胃癌细胞分裂、增殖、分化及凋亡,而 LncRNA SOCS2-AS1 可通过激活 Hippo-YAP 信号通路从而抑制胃癌细胞增殖、侵袭及迁移^[10]。当 LncRNA SOCS2-AS1 表达缺失时可造成 Hippo-YAP 信号通路失调,导致胃癌进展。

miR-454-3p 表达缺失可引起癌细胞增殖和侵袭,促使恶性肿瘤进展^[11]。miR-454-3p 无法下调转化生长因子-β2 的表达,导致肺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[12]。miR-454-3p 可通过下调磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/蛋白磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶水平,诱导癌细胞凋亡^[13]。本研究显示,miR-454-3p 在胃癌组织中表达下调,还与胃癌恶性病理特征和 OS 下降有关。分析是转录激活因子 3(STAT3)作为癌症进展的主要转录因子,其在癌症中过表达并上调其下游基因细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)的表达,加速肿瘤细胞周期进程,促使肿瘤细胞持

续增殖并抑制细胞凋亡,miR-454-3p 还可通过调控 STAT3/Cyclin D1 信号通路,抑制胃癌细胞增殖。当 miR-454-3p 表达缺失使胃癌细胞的恶性增殖能力增强,导致胃癌患者预后不良。

综上所述,胃癌组织中 LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 表达下调,LncRNA SOCS2-AS1、miR-454-3p 低表达与胃癌患者临床病理特征及预后不良有关。

参 考 文 献(References)

- [1] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 467-481.
- [2] 宋笑天,徐帅,白槟,等. RNA 特异性腺苷脱氨酶 1 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(6): 1007-1013.
- [3] Wang S, Zhang G, Zheng W, et al. MiR-454-3p and miR-374b-3p suppress migration and invasion of bladder cancer cells through targeting ZEB2[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6): BSR20181436.
- [4] 王志丹,赵倩,何婷婷. miR-454-3p 调控肺癌细胞活性及对 CBX7 蛋白表达的影响[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(1): 84-89.
- [5] 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.
- [6] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

(下转第 4297 页)

- lung cancer tissues and its correlation with Ki67 and EGFR [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4900-4907.
- [2] Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 612.
- [3] 肖婧, 度长海, 田林. lncRNA UNC5B-AS1 和 miR-381 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(09): 806-811.
- [4] 戴素华, 嵇晓艳, 戴夕超. GSTP1 通过调控 STAT3 信号通路促进乳腺癌细胞增殖与阿霉素耐药 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2024, 29(02): 114-119.
- [5] 黄斯阳, 罗强. 微小核糖核酸 -372 在原发性肺癌组织中的表达水平及临床意义[J]. *广西医学*, 2018, 40(13): 1434-1436.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. *中国综合临床*, 2023, 39(6): 401-423.
- [7] Saed L, Jeleń A, Mirowski M, et al. Prognostic Significance of HMGA1 Expression in Lung Cancer Based on Bioinformatics Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6933.
- [8] Kano H, Ichihara E, Harada D, et al. Utility of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3739-3746.
- [9] 靳义, 康聪, 贺平, 等. 干扰 lncRNA 表达减轻非小细胞肺癌细胞对紫杉醇耐药的机制研究[J]. *中国药房*, 2023, 34(12): 1460-1467.
- [10] 肖婧, 度长海, 田林. lncRNA UNC5B-AS1 和 miR-381 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(9): 806-811.
- [11] 林琳, 曹伟娟. 非小细胞肺癌组织中 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 水平的变化及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(10): 1638-1641.
- [12] 何慧, 陈军, 姜兰. miR-372 在非小细胞肺癌组织中表达及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(7): 1101-1105.
- [13] 刘亚杰, 马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 42-46.

(上接第 4329 页)

- [7] Bure IV, Nemptsova MV. Methylation and Noncoding RNAs in Gastric Cancer: Everything Is Connected [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5683.
- [8] Zheng Z, Li X, You H, et al. LncRNA SOCS2-AS1 inhibits progression and metastasis of colorectal cancer through stabilizing SOCS2 and sponging miR-1264 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10517-10526.
- [9] Jian F, Che X, Zhang J, et al. The long-noncoding RNA SOCS2-AS1 suppresses endometrial cancer progression by regulating AURKA degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 351.
- [10] 吕文瑶, 李琳, 许崇安. 长链非编码 RNA SOCS2-AS1 通过 Hippo-YAP 信号通路调控胃癌细胞增殖和侵袭迁移的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(24): 3618-3622.
- [11] Ren L, Chen H, Song J, et al. MiR-454-3p-Mediated Wnt/ β -catenin Signaling Antagonists Suppression Promotes Breast Cancer Metastasis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(2): 449-465.
- [12] Liao H, Liang Y, Kang L, et al. miR-454-3p inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and metastasis by targeting TGF β 2[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(5): 67.
- [13] Wang X, Zhong L, Dan W, et al. MiR-454-3p promotes apoptosis and autophagy of AML cells by targeting ZEB2 and regulating AKT/mTOR pathway[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2223874.