

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.044

miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌远处转移的判定及预后预测价值*

张 琰¹ 巩 楠¹ 李羿兴¹ 佐力克¹ 谷申森²

(新疆医科大学第一附属医院 1 病理科; 2 肝脏腹腔镜外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要目的:探讨 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌远处转移的判定及预后预测价值。**方法:**选取 2019.1-2022.1 收治的 100 例肺癌患者,分为远处转移组、非远处转移组。检测各组 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 表达水平并分析诊断价值。1 年随访后分为预后不良组、预后良好组,对比资料,并分析预测价值。**结果:**远处转移组癌组织 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量高于非远处转移组($P<0.05$);miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三者联合对肺癌远处转移的诊断灵敏度、特异度高于三者单一诊断;预后良好组与预后不良组患者临床分期、远处转移、分化程度、miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量对比差异显著($P<0.05$);临床分期、远处转移、分化程度、miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌预后不良具有独立预测价值($P<0.05$)。**结论:**miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三者结合对于肺癌远处转移的诊断灵敏度、特异度较高,且可对肺癌预后情况进行早期预测。

关键词:微小 RNA;肺癌;远处转移;预后预测

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4559-03

The Diagnostic and Prognostic Value of miR-592, miR155-5P, and miR20a in Distant Metastasis of Lung Cancer*

ZHANG Yan¹, KONG Nan¹, LI Yi-xing¹, ZUO Li-ke¹, GU Shen-sen²

(1 Department of Pathology; 2 Department of Liver Laparoscopic Surgery,

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the determination and prognostic prediction value of miR-592, miR155-5P and miR20a for distant metastasis of lung cancer. **Methods:** A total of 100 lung cancer patients admitted to 2019.1-2022.1 were selected and divided into distant and non-distant metastasis groups. The expression levels of miR-592, miR155-5P and miR20a in each group were tested and analyzed for diagnostic value. After 1-year follow-up, it was divided into poor prognosis and good prognosis, data were compared and predictive value was analyzed. **Results:** The relative expression level of miR-592, miR155-5P and miR20a in the distant metastasis group was higher than that in the non-distant metastasis group ($P<0.05$); The diagnostic sensitivity and specificity of miR-592, miR155-5P and miR20a for distant metastasis are higher than the single diagnosis of the three; The clinical stage, distant metastasis, differentiation, miR-592, miR155-5P and miR20a between the good prognosis and poor prognosis ($P<0.05$); Clinical stage, distant metastasis, degree of differentiation, miR-592, miR155-5P and miR20a had independent predictive value for poor prognosis of lung cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of miR-592, miR155-5P and miR20a has high sensitivity and specificity for the diagnosis of distant metastasis of lung cancer patients, and can early predict the prognosis of lung cancer.

Key words: MicroRNAs; Lung cancer; Distant metastasis; Prognostic prediction

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4559-03

前言

临床实践发现,75%以上的非小细胞肺癌患者初诊时已经发展到疾病中晚期,生存率显著降低^[1]。因此,早期判断肺癌远期转移情况,并预测其预后,具有重要价值。随着 RNA 组学与肿瘤基因学等研究进程加深,分子病理对恶性肿瘤的诊断、预后预测受广大医学学者认可。且研究显示^[2,3],微小 RNA(mi-croRNA, miR) 可通过间接或直接调控下游目的基因表达来完成对肺癌生物学功能调控。miR-592、miR155-5P 及 miR20a 为

当前恶性肿瘤相关密切的几种微小 RNA。但 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三种微小 RNA 是否可判定肺癌远处转移及预测其预后尚无确切定论。因此,本研究探讨微小 RNA-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌远处转移的判定及预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2019.1-2022.1 收治的 100 例肺癌患者,依照检

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C304)

作者简介:张琰(1988-),男,本科,主管技师,研究方向:医学病理,E-mail: zy_8022@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-12)

查结果将 30 例发生远处转移的患者分为远处转移组,其余 70 例为非远处转移组。远处转移组:男/女为 17/13 例;年龄为 50~78 岁,平均(63.93±4.11)岁。非远处转移组:男/女为 45/25 例;年龄为 48-80 岁,平均(63.89±4.02)岁。两组性别、年龄对比无差异($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准。

1.2 纳排标准

纳入标准:经病理诊断确诊为肺癌^[4];初诊肺癌者;临床病理资料完整;治疗积极性较好,且可配合随访;知情同意。排除标准:合并其他恶性肿瘤;近期使用过激素类药物者;合并免疫功能障碍类疾病者;合并重要脏器功能障碍者;经治疗后再次复发者。

1.3 方法

miR-592、miR155-5P 及 miR20a 检测方法:取所有患者的癌组织,液氮保存,提取细胞总 RNA 后,获得 cDNA,检测与扩

增,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量。

随访与资料收集方法:每 3 个月行 1 次门诊复查随访,共随访 1 年,行血液指标及影像学诊断,将发生新的转移灶、复发灶及死亡可认定为预后不良,并将所有患者分为预后不良组($n=20$)与预后良好组($n=80$)。收集所有患者相关临床治疗。

1.4 统计学方法

采取 SPSS 23.0,计数资料 χ^2 检验;计量资料 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 远处转移组与非远处转移组 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 表达量对比

远处转移组癌组织 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 高于非远处转移组($P<0.05$),见表 1。

表 1 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of relative expression levels of miR-592, miR155-5P, and miR20a($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	miR-592	miR155-5P	miR20a
Remote transfer group	30	5.83±1.74	3.68±0.48	3.72±0.46
Non distant metastasis group	70	4.68±1.35	3.05±0.66	2.31±0.31
t	-	4.141	5.546	7.413
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌远处转移的诊断价值

miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三者联合对肺癌远处转移

的诊断灵敏度、特异度高于三者单一诊断。见表 2。

表 2 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌远处转移的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of miR-592, miR155-5P, and miR20a for distant metastasis of lung cancer

Project	Optimal threshold	Sensitivity (%)	Specificity(%)	AUC	95%CI
miR155-5P	3.41	72.67	82.54	0.698	0.512-0.835
miR-592	5.14	73.25	78.56	0.721	0.721-0.887
miR20a	3.15	69.57	72.67	0.641	0.541-0.735
Joint efforts	-	83.54	81.45	0.897	0.798-0.935

2.3 不同预后患者一般临床情况对比

预后良好组与预后不良组患者临床分期[I、II、III、IV:37、20、16、7vs3、5、4、8]、远处转移[是否:18、62vs12、8]、分化程度[高分化、中低分化:61、19vs10、10]、miR-592 [(4.37±0.24)vs (5.92±0.49)]、miR155-5P[(2.80±0.59)vs(4.12±0.73)]及 miR20a

[(2.18±0.51)vs(3.89±0.27)]相对表达量对比差异显著(P 均<0.05)。

2.4 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌预后的预测价值

临床分期、远处转移、分化程度、miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌预后不良具有独立预测价值($P<0.05$),见表 3。

表 3 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌预后的预测价值

Table 3 Predictive value of miR-592, miR155-5P, and miR20a for the prognosis of lung cancer

Variable	β	SE(β)	Wald χ^2	OR	95%CI	P
clinical stages	2.457	0.584	5.265	2.791	1.457~5.745	<0.001
Distant metastasis	3.241	0.642	4.636	2.845	1.726~4.361	<0.001
Differentiation degree	1.313	0.652	1.135	1.389	1.247~2.682	0.016
miR-592	1.645	0.554	5.642	1.726	1.321~3.564	<0.001
miR155-5P	3.587	0.642	5.645	2.978	1.657~5.648	<0.001
miR20a	2.754	0.629	4.254	2.142	1.352~3.362	<0.001

3 讨论

miR 作为核苷酸小单链 RNA, 为当前恶性肿瘤研究中的热门小分子标志物, 该物质可通过 DNA 转录产生, 可对相关转录产物翻译产生抑制作用, 在转录之后调控靶基因表达[5-6]。随着近年来对恶性肿瘤研究进程加深, 但针对肺癌的 miR 研究较少, 且相关 miR 类型还存在一定争议。

本研究结果显示, 远处转移组 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量高于非远处转移组 ($P < 0.05$)。证明 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 在肺癌的发生与发展中可能发挥重要作用。分析原因为, miR-592 可经过 Wnt- β -catenin 通路, 从而对细胞命运决定因子 1 目标靶点产生作用, 进一步直接参与乳腺肿瘤的发展过程中, 从而刺激肿瘤细胞的生长与增殖^[7]。分析原因为, miR20a 定位在染色体 17q2312 位置, 首次在胶质瘤中发现, 为抑癌基因, 可通过抑制肿瘤凋亡促进肿瘤发生与发展^[8]。另有研究显示^[9], miR155-5P 可能通过影响同源重组修复基因增强卵巢癌细胞对于 PARP 抑制剂敏感性, 但其是否与肺癌的发生与发展相关尚无确切定论。miR155-5P 源自 B 细胞整合簇, 为多功能 miRNA, 研究表明^[10], miR155-5P 可作用于多个基因靶点, 通过调控靶基因表达参与组织器官纤维化、免疫、炎症等多种生理过程。另外, miR155-5P 可以起到致癌基因作用, 参与肿瘤发生与发展的调控, 同时又能够抑制细胞凋亡, 发挥抑癌基因功效^[11]。本研究进一步分析表明, miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三者联合对肺癌远处转移的诊断灵敏度、特异度高于三者单一诊断。说明临床可考虑针对肺癌远处转移情况可通过监测组织 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量诊断其远处转移情况。这主要是因为, 虽然 miR-592、miR155-5P 及 miR20a 均为 miR, 但可通过其不同分子机制与染色体定位来综合诊断肺癌远处转移, 进一步提升其灵敏度与特异度。本研究结果表明, 预后良好组与预后不良组患者临床分期、远处转移、分化程度、miR-592、miR155-5P 及 miR20a 相对表达量对比差异显著 ($P < 0.05$)。这是因为, 临床分期、远处转移、分化程度是评价肺癌严重程度的重要标准。临床分期主要以肿瘤直径、远处转移情况进行评价, 其分期越高代表患者病情越严重, 预后情况越差^[12]。另外肿瘤分化程度越高, 代表肿瘤转移风险越低, 因此可通过分化程度判断恶性肿瘤的预后情况。分析原因为, miRNA 能够直接过间接参与肿瘤细胞病理和生理变化, 例如肿瘤生物学特性及微环境变化改变等^[13]。随着临床对于实体肿瘤研究进程加深, 发现越来越多 miRNA 在肿瘤的发生、发展、预后等一系列病理及生理过程中发挥重要作用, 广泛参与到肿瘤微环境变化、免疫抑制、肿瘤生物学特性中, 有希望成为恶性肿瘤早期诊断及预后判断的指标及靶点。本研究进一步分析发现, 临床分期、远处转移、分化程度、miR-592、miR155-5P 及 miR20a 对肺癌预后不良具有独立预测价值 ($P < 0.05$)。因此, 除针对临床分期高、远处转移、中低分化的肺癌患者警惕其预后不良外, 针对 miR-592、miR155-5P 及

miR20a 相对表达量异常升高的肺癌患者也需及时改良治疗措施, 进一步改善其预后水平。

综上, miR-592、miR155-5P 及 miR20a 三者结合对于肺癌远处转移的诊断灵敏度、特异度较高, 且 miR21、miR155-5P 及 miR20a 可对肺癌预后情况进行早期预测。

参考文献(References)

- [1] Zhou T, Zhang Z, Luo F, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2015748.
- [2] Mucientes A, Lisbona JM, Mena-Vázquez N, et al. miRNA-Mediated Epigenetic Regulation of Treatment Response in RA Patients-A Systematic Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12989.
- [3] Shang M, Ma M, Su G, et al. Application value of miRNA-182 as a biomarker for cancer diagnosis: a systematic review with meta-analysis[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(21): 907-918.
- [4] 冯浩洁, 姚颀, 耿庆. 美国国家综合癌症网络临床实践指南: 非小细胞肺癌(2021V1)更新解读[J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(1): 25-28.
- [5] Agaverdiev M, Shamsov B, Mirzoev S, et al. MiRNA regulated therapeutic potential of the stromal vascular fraction: Current clinical applications - A systematic review [J]. *Noncoding RNA Res*, 2022, 8(2): 146-154.
- [6] Ferrante M, Cristaldi A, Oliveri Conti G. Oncogenic Role of miRNA in Environmental Exposure to Plasticizers: A Systematic Review[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(6): 500.
- [7] Sun X, Chen J, Chen X, et al. A Systematic Review of Clinical Validated and Potential miRNA Markers Related to the Efficacy of Fluoropyrimidine Drugs[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1360954.
- [8] Chandrakanth A, Firdous S, Vasantharekha R, et al. Exploring the Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals and miRNA Expression in the Pathogenesis of Endometriosis by Unveiling the Pathways: a Systematic Review[J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(4): 932-941.
- [9] Wu C, Wu Z, Wang L, et al. The Modulating Mechanisms of miRNA-196 in Malignancies and Its Prognostic Value: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(2): 423-436.
- [10] Jayaraj R, Polpaya K, Kunale M, et al. Clinical Investigation of Chemotherapeutic Resistance and miRNA Expressions in Head and Neck Cancers: A Thorough PRISMA Compliant Systematic Review and Comprehensive Meta-Analysis[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(12): 2325.
- [11] Wang D, Wang Y, Lin Z, et al. Association between miRNA-146a polymorphism and lung cancer susceptibility: A meta-analysis involving 6506 cases and 6576 controls[J]. *Gene*, 2020, 757: 144940.
- [12] Kang JW, Eun YG, Lee YC. Diagnostic Value of Salivary miRNA in Head and Neck Squamous Cell Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7026.
- [13] Yu AM, Choi YH, Tu MJ. RNA Drugs and RNA Targets for Small Molecules: Principles, Progress, and Challenges [J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(4): 862-898.