

• 短篇论著 •

p53、PVT1 基因联合 miRNA-92a 检测在评估胃癌患者预后中的价值

朱晓燕¹, 姚冬颖², 郭 军¹, 郭 治¹, 杨 华¹, 靳 毅¹

河北省邢台市人民医院:1. 肿瘤内二科;2. 病理科, 河北邢台 054000

摘 要:目的 探讨血清 p53、人浆细胞瘤转化迁移基因 1(PVT1)、microRNA-92a(miR-92a)检测在胃癌患者预后评估中的价值。方法 选取 2012 年 1 月至 2017 年 7 月在该院接受治疗的 148 例胃癌患者,136 例慢性萎缩性胃炎患者和 60 名体检健康者分别作为胃癌组、良性病变组和健康对照组,应用实时荧光定量 PCR 法检测血清 p53、PVT1 和 miR-92a 相对表达水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线获得 3 项指标的最佳截断值, Kaplan-Meier 法进行生存分析,应用 Cox 回归模型对影响患者预后的因素进行分析,通过 ROC 曲线分析 p53、PVT1 和 miR-92a 评估胃癌患者预后的价值。结果 胃癌组患者血清 p53、PVT1 和 miR-92a 相对表达水平较良性病变组和健康对照组均明显升高,良性病变组也明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、N 分期胃癌患者外周血 PVT1 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。不同肿瘤分化程度胃癌患者外周血 p53 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 TNM 分期胃癌患者 miR-92a 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。148 例胃癌患者的中位生存时间为 46 个月,血清 p53、PVT1 和 miR-92a 表达水平低者的中位生存时间均明显长于表达水平高者,肿瘤最大径 <4.25 cm、TNM 临床分期 I + II 期和血小板计数 $<221.5\times10^9/L$ 者的中位生存时间也明显长于肿瘤最大径 ≥ 4.25 cm、TNM 临床分期 III 期和血小板计数 $\geq 221.5\times10^9/L$ 者,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析显示肿瘤最大径、TNM 分期及血清 p53、PVT1 和 miR-92a 表达均是影响胃癌患者预后的因素。ROC 曲线分析显示 miR-92a、p53、PVT1 联合检测预测患者预后的 AUC 明显高于单独检测。结论 胃癌患者外周血 p53、PVT1 和 miR-92a 呈现高表达,且其表达水平升高均是影响患者预后的独立危险因素,三者联合检测对胃癌患者预后有一定的预测价值。

关键词:胃癌; 预后; p53; 人浆细胞瘤转化迁移基因 1; microRNA-92a

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.026

中图法分类号:R446.9

文章编号:1673-4130(2021)10-1266-05

文献标志码:A

胃癌是最为常见的一种恶性消化道肿瘤,其病死率居所有恶性肿瘤的第 2 位^[1]。近年来,随着我国人口老龄化,人们生活环境和饮食习惯的改变,胃癌的发病率也呈现出逐年升高的趋势。我国大多数胃癌患者就诊时已处于进展期或晚期,治疗难度大,预后差,总体生存时间较短,术后的复发和转移成为导致患者死亡最主要的原因^[2]。研究显示,影响胃癌预后的因素众多,包括肿瘤发生部位、组织学类型、TNM 分期、分化程度、浸润深度、手术根治类型、转移及化疗等辅助治疗方式等^[3],而这些因素都有多种基因的参与和调节。因此,探索有效的早期诊断和预后评价的检测指标对改善胃癌患者预后具有重要意义。胃癌的发生和进展是一个涉及多种原癌基因激活和抑癌基因失活的渐进过程。p53 基因是目前研究最为广泛的一种与人类肿瘤相关的抑癌基因,其突变产物是肿瘤促进因子,有致癌作用^[4]。microRNA(miRNA)是真核生物中的一类非编码单链 RNA 分子,也是近年来发现的基因表达调节工具,通过参与转录后靶基因表达的调控来调节细胞增殖、凋亡、分化等过程。有研究显示,miRNA 与癌症的发生、发展密切相关,

在特定情况下可扮演癌基因或抑癌基因的角色^[5]。miRNA-92a(miR-92a)属于 miRNA-17-92 家族,其在肿瘤发生、发展过程中多发挥癌基因的作用^[6]。人浆细胞瘤转化迁移基因 1(PVT1)是近年来新发现的一种长链非编码 RNA(lncRNA),其在胃癌组织中呈现高表达,而且其表达水平与患者的临床病理特征有明显相关性^[7]。虽然胃癌组织中 p53、PVT1 基因和 miR-92a 表达情况及其与患者病理特征之间的关系已有研究,但评估三者血清水平在胃癌预后中的价值研究很少。本研究旨在探讨血清抑癌基因 p53、PVT1 和 miR-92a 检测在胃癌患者预后评估中的价值,以期患者的预后评估和临床治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 7 月在本院接受治疗的 148 例行胃癌根治术的胃癌患者和 136 例慢性萎缩性胃炎患者分别作为胃癌组、良性病变组。纳入标准:(1)患者均表现出不同程度的腹胀、腹痛、恶心、嗝气、反酸、呕吐、消瘦等症状;(2)有完整的病历和随访资料;(3)经胃镜检查或病理学检查确诊。排除标准:(1)既往有胃手术史;(2)长期酗酒;

(3)患有免疫系统、血液系统、内分泌系统疾病,或患有影响肿瘤标志物检测的相关疾病;(4)正在服用免疫抑制剂、非甾体类药物、激素等药物;(5)正在接受放疗、免疫治疗;(6)近 2 周内服用过抗幽门螺杆菌药物,包括抗菌药物、质子泵抑制剂、铋剂等;(7)胃癌根治术后 3 个月内死亡。另选取同期 60 例体检健康者作为健康对照组。胃癌组中男 112 例,女 36 例;年龄 25~84 岁,平均(58.47±12.95)岁。良性病变组中男 106 例,女 30 例;年龄 24~85 岁,平均(58.05±12.17)岁。健康对照组中男 46 例,女 14 例;年龄 24~84 岁,平均(57.87±12.13)岁。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 RNA 提取 Trizol 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司, RNA 酶抑制剂 RNasin 购自日本 Toyobo 公司, Oligo-dT18 试剂盒购自北京赛百盛生物工程公司, SYBR Green 实时荧光定量 PCR 试剂盒购自美国 Stratagene 公司, PCR Master Mix、MMLV 反转录酶、DNA 纯化试剂盒购自美国 Promega 公司, 引物由上海生工生物工程有限公司合成。实时荧光定量 PCR 仪购自美国 MJ Research 公司, 岛津 UV-2201 型紫外分光光度计购自日本岛津公司, ABI Veriti 梯度 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司。

1.3 检测方法 采集每例研究对象血浆 2 mL, 置于-80℃冰箱中冻存待测。按照 Trizol 试剂盒说明书进行总 RNA 的提取, 应用紫外分光光度计对 RNA 提取液的吸光度值(A_{260})进行检测, 计算浓度和纯度, 在琼脂糖凝胶中电泳, 检测 RNA 完整性。按照 MMLV 反转录酶说明书合成 cDNA, 置于-20℃冰箱中保存。实时荧光定量 PCR 检测 p53、PVT1 和 miR-92a 的表达。建立实时荧光定量 PCR 扩增反应体系, 内参基因为 β -actin, 上游引物: 5'-CCCAGCA-CAATGAAGATCAAGATCAT-3', 下游引物: 5'-ATCTGCTGGAAGGTGGACAGCGA-3'; PVT1 上游引物: 5'-CATCCGCGCTCAGCT-3', 下游引物: 5'-TCATGATGGCTGTATGTGCCA-3'; miR-92a 引物序列: 5'-TATTGCACTTGTCCTCGGCTG-3'; p53 上游引物: 5'-GCTGAGTATCTGGACGACA-3', 下游引物: 5'-CAGGCACAAACACGAACC-3'。扩增反应条件: 94℃预变性 3 min, 94℃变性 30 s, 57℃退火 30 s, 72℃延伸 45 s, 共计 32 个循环。用 2% 琼脂糖凝胶电泳及溶解曲线分离 PCR 产物。应用 Tanon2500 凝胶成像分析系统进行扫描, 用目的基因 A 值与内参基因 A 值的比值表示目的基因 miRNA 的相对表达水平。

1.4 术后随访 通过电话、门诊等方式对胃癌患者进行随访, 从手术日期开始, 术后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 第 3 年开始每 3 个月随访 1 次, 第 5 年开始每

年随访 1 次, 随访截止时间为 2020 年 8 月 5 日, 随访内容为询问患者病情, 复查胃镜、腹部 B 超、胸部 X 线片、大便隐血试验等。总生存时间为手术日期至死亡或随访截止日期。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 多组间比较采用 χ^2 检验, 多组间中的两组比较采用 Fisher 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 生存率的比较采用 Logrank 检验法。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析确定符合 logit 线性架设的连续变量最佳截断值, 并应用 ROC 曲线和曲线下面积(AUC)分析 p53、PVT1 和 miR-92a 在胃癌患者预后评估中的价值。用 Cox 比例风险回归模型对影响患者预后的因素进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间外周血 p53、PVT1 和 miR-92a 表达水平比较 胃癌组血清 p53、PVT1 和 miR-92a 相对表达水平明显高于良性病变组和健康对照组, 良性病变组也明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组间外周血 p53、PVT1 和 miR-92a 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	p53	PVT1	miR-92a
胃癌组	148	1.66±0.21* [#]	1.79±0.33* [#]	2.91±0.51* [#]
良性病变组	136	0.54±0.09*	1.03±0.18*	1.88±0.35*
健康对照组	60	0.17±0.05	0.15±0.02	1.04±0.28
<i>F</i>		2 957.021	1 015.978	485.344
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, * $P<0.05$; 与胃良性病变组比较, [#] $P<0.05$ 。

2.2 最佳截断值确定 根据 ROC 曲线选取外周血 p53、PVT1 和 miR-92a 表达的最佳截断值。p53 最佳截断值为 0.50, 灵敏度为 0.772, 特异度为 0.631; PVT1 最佳截断值为 0.95, 灵敏度为 0.719, 特异度为 0.585; miR-92a 最佳截断值为 1.78, 灵敏度为 0.790, 特异度为 0.624。

2.3 3 项指标与胃癌患者性别、年龄、临床病理特征的关系 根据 ROC 曲线确定的最佳截断值, 将 148 例胃癌患者分为 p53 高表达组($n=77$)、p53 低表达组($n=71$)、PVT1 高表达组($n=80$)、PVT1 低表达组($n=68$)、miR-92a 高表达组($n=72$)、miR-92a 低表达组($n=76$)。不同性别、N 分期胃癌患者外周血 PVT1 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。不同肿瘤分化程度胃癌患者外周血 p53 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 TNM 分期胃癌患者 miR-92a 表达情况差异有统计学意义($P<0.05$)。见

表 2。

表 2 3 项指标与胃癌患者性别、年龄临床病理特征的关系[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	p53				PVT1				miR-92a			
		高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>	高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>	高表达	低表达	χ^2	<i>P</i>
性别				0.078	0.780			8.224	0.004			2.993	0.084
男	112	59(52.68)	53(47.32)			68(60.71)	44(39.29)			59(52.68)	53(47.32)		
女	36	18(50.00)	18(50.00)			12(33.33)	24(66.67)			13(36.11)	23(63.89)		
年龄(岁)				2.121	0.145			2.554	0.110			2.772	0.096
≥60	78	45(57.69)	33(42.31)			47(60.26)	31(39.74)			43(55.13)	35(44.87)		
<60	70	32(45.71)	38(54.29)			33(47.14)	37(52.86)			29(41.43)	41(58.57)		
分化程度				15.649	<0.001			3.341	0.068			3.257	0.071
中高分化	75	27(36.00)	48(64.00)			35(46.67)	40(53.33)			31(41.33)	44(58.67)		
低分化	73	50(68.49)	23(31.51)			45(61.64)	28(38.36)			41(56.16)	32(43.84)		
肿瘤最大径(cm)				3.677	0.055			2.777	0.096			2.441	0.118
≥4.25	87	51(58.62)	36(41.38)			52(59.77)	35(40.23)			47(54.02)	40(45.98)		
<4.25	61	26(42.62)	35(57.38)			28(45.90)	33(54.10)			25(40.98)	36(59.02)		
T 分期				6.700	0.042			1.749	0.626			3.289	0.069
T1	8	3(37.50)	5(62.50)			4(50.00)	4(50.00)			3(37.50)	5(62.50)		
T2	13	5(38.46)	8(61.54)			6(46.15)	7(53.85)			4(30.77)	9(69.23)		
T3	38	15(39.47)	23(60.53)			18(47.37)	20(52.63)			17(44.74)	21(55.26)		
T4	89	54(60.67)	35(39.33)			52(58.43)	37(41.57)			48(53.93)	41(46.07)		
N 分期				3.035	0.081			17.515	<0.001			3.161	0.075
N0	56	24(42.86)	32(57.14)			22(39.29)	34(60.71)			22(39.29)	34(60.71)		
N+	92	53(57.61)	39(42.39)			68(73.91)	24(26.09)			50(54.35)	42(45.65)		
TNM 分期				0.873	0.350			2.913	0.088			10.166	0.001
Ⅰ期+Ⅱ期	65	31(47.69)	34(52.31)			30(46.15)	35(53.85)			22(33.85)	43(66.15)		
Ⅲ期	83	46(55.42)	37(44.58)			50(60.24)	33(39.76)			50(60.24)	33(39.76)		
血小板计数(×10 ⁹ /L)				1.453	0.228			2.407	0.121			2.856	0.091
≥221.5	82	48(58.54)	34(41.46)			49(59.76)	33(40.24)			45(54.88)	37(35.12)		
<221.5	66	35(53.03)	31(46.97)			31(46.97)	35(53.03)			27(40.91)	39(59.09)		

2.4 预后分析 148 例胃癌患者的中位生存时间为 46 个月(4~135 个月)。截至 2020 年 8 月 5 日,死亡 104 例(70.27%),存活 44 例(29.73%)。比较不同性别、年龄、临床病理特征患者的中位生存时间显示, p53、PVT1 和 miR-92a 表达水平低者的中位生存时间均明显长于表达水平高者,肿瘤最大径<4.25 cm、TNM 分期Ⅰ期+Ⅱ期和血小板计数<221.5×10⁹/L 者的中位生存时间也明显长于肿瘤最大径≥4.25 cm、TNM 分期Ⅲ期和血小板计数≥221.5×10⁹/L 者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 148 例胃癌患者的预后分析

因素	<i>n</i>	生存时间 [M(min~max),月]	<i>P</i>
性别			0.849
男	112	45.1(37.2~53.9)	
女	36	40.8(18.2~60.7)	
年龄(岁)			0.144
≥60	78	44.3(34.7~54.9)	
<60	70	46.1(33.5~59.2)	
肿瘤分化			0.485
中高分化	75	50.8(35.1~66.5)	
低分化	73	43.2(34.3~52.6)	

续表 3 148 例胃癌患者的预后分析

因素	<i>n</i>	生存时间 [M(min~max),月]	<i>P</i>
肿瘤最大径(cm)			<0.001
≥4.25	87	32.0(22.7~41.0)	
<4.25	61	57.6(50.4~62.0)	
血小板计数(×10 ⁹ /L)			0.015
≥221.5	82	38.2(29.0~47.8)	
<221.5	66	55.6(48.2~62.5)	
p53			0.039
≥0.50	77	34.6(30.1~46.5)	
<0.50	71	50.9(41.3~59.8)	
PVT1			0.004
≥0.95	80	29.8(13.1~44.3)	
<0.95	68	51.0(42.1~59.5)	
miR-92a			0.009
≥1.78	72	32.3(11.4~52.8)	
<1.78	76	53.6(44.5~63.1)	
术后化疗			0.570
是	54	50.9(41.3~59.6)	
否	94	40.2(25.8~52.1)	
TNM 分期			<0.001
Ⅰ期+Ⅱ期	65	58.7(50.4~64.1)	
Ⅲ期	83	30.2(22.5~39.3)	

2.5 预后影响因素的单因素和多因素分析 单因素分析显示,血小板计数、肿瘤最大径 ≥ 4.25 cm、TNM 分期Ⅲ期及血清 p53 ≥ 0.50 、PVT1 ≥ 0.95 和 miR-92a ≥ 1.78 均为影响胃癌患者预后的因素($P < 0.05$)。将上述差异有统计学意义的临床因素纳入 Cox 多因素分析,结果显示肿瘤最大径、TNM 分期及血清 p53、PVT1 和 miR-92a 表达均是影响胃癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 148 例胃癌患者预后的单因素和多因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
血小板计数	1.402(1.074~1.831)	0.013	1.257(0.098~1.635)	0.098
肿瘤最大径	1.662(1.257~2.211)	<0.001	1.362(1.019~1.803)	0.035
TNM 分期	1.779(1.351~2.323)	<0.001	1.677(1.264~2.181)	<0.001
p53	1.201(1.083~1.526)	0.005	1.194(1.035~1.508)	0.014
PVT1	1.225(1.093~1.670)	0.010	1.246(1.027~1.494)	0.010
miR-92a	1.240(1.047~1.571)	0.008	1.205(1.028~1.562)	0.012

3 讨 论

本研究结果显示,肿瘤最大径、TNM 分期及血清 p53、PVT1 和 miR-92a 表达均是影响胃癌患者预后的因素。肿瘤最大径对胃癌的发展和患者预后具有重要影响,原因主要与病灶大小、病理分化程度、肿瘤浸润深度和肿瘤侵犯邻近脏器范围等有关^[8]。TNM 分期是由国际抗癌联盟(UICC)制定的统一国际分期标准,是反映胃癌进展情况、局部和远处转移的一种简洁方法。TNM 分期系统中,肿瘤侵犯深度和远处转移的淋巴结数目都是判断胃癌患者预后的决定因素,综合二者来判断肿瘤分期可用于预后指导,能更准确地反映肿瘤转移和患者预后情况。随着影像学技术、病理诊断技术等不断发展,胃癌 TNM 分期系统近年来得到不断更新和完善,新的胃癌分期系统更合理,更加细化,这使得个体化差异也更明显,在判断患者预后方面发挥的作用也更明显^[9]。尽管肿瘤最大径、TNM 分期对判断患者预后具有重要临床意义,但其结果均在胃癌根治术后才能获得,在减少术后胃癌复发和转移,以及降低患者病死率方面应用价值较低。近年来,随着分子生物学和基因学研究的进展,使得依靠分子生物学对胃癌进行预后判断和对其生物学特征的进一步了解成为可能,这对于提高早期胃癌诊断水平、准确评估其恶性程度和判断预后具有重要价值。

p53 基因是目前发现的与人类肿瘤相关程度最高且研究最为广泛的基因,由 10 个内含子和 11 个外显子组成。目前研究已经发现,p53 蛋白能引起肿瘤形

2.6 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,p53、PVT1、miR-92a 及三者联合检测对判断胃癌患者预后的 AUC(95%CI)分别为 0.593(0.521~0.667)、0.603(0.519~0.675)、0.627(0.524~0.693)、0.882(0.327~0.934),miR-92a 单独检测对判断胃癌患者预后的 AUC 明显高于 PVT1、p53 单独检测,三者联合检测对判断胃癌患者预后的 AUC 明显高于各项指标单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

成或细胞转化,是一种肿瘤促进因子,而其是 p53 基因突变的产物,抑癌基因野生型 p53 基因失活在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。正常 p53 蛋白是一种细胞周期中增殖细胞的调节因子,能通过控制 G0~G1 期细胞进入 S 期而抑制细胞增殖,发生突变的 p53 基因会影响稳定蛋白抑制细胞增殖的作用,令肿瘤更易发生侵袭和转移^[4]。有研究指出,p53 基因的过表达在胃癌发生过程中起着非常重要的作用,其与胃癌的转移、浸润和预后均密切相关,其表达水平升高可能提示肿瘤有较高的深部浸润倾向和淋巴结转移能力,从而可导致胃癌患者预后不良^[10]。本研究结果显示,p53 高表达者的预后相比低表达者更差,这与上述以往研究结果一致。lncRNA 是一类转录长度 >200 个核苷酸的 RNA,无编码蛋白质的作用,但其多态性或表达异常与多种人类疾病有关。PVT1 是一种重要的 lncRNA,已经证实 PVT1 在包括肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种人类肿瘤中呈高表达,而且与肿瘤进展及患者预后关系密切,被认为是一种促癌性的 lncRNA^[6]。本研究结果也显示,胃癌患者外周血 PVT1 表达水平较健康对照者和胃良性病变者均明显升高,而且胃癌患者中,PVT1 高表达者的预后较低表达者更差,其是影响患者预后的独立危险因素。PVT1 表达升高影响胃癌患者预后的机制可能在于:(1)肿瘤细胞的 PVT1 高表达与原癌基因 Myc miRNA 表达密切相关,二者可共同扩增肿瘤,协同促进肿瘤形成和发展。(2)PVT1 可作为一种竞争性内源 RNA(ceRNA)与 miRNA 互相调控,影响细

胞增殖和凋亡^[11]。也有研究指出, PVT1 过表达可减少 miR-1204 的生成, 后者具有促进抗凋亡基因表达和细胞凋亡的作用^[12]。此外, PVT1 还可能通过转化生长因子 β (TGF- β) 信号通路的活化来抑制肿瘤细胞的凋亡。miR-92a 定位于人基因组第 13 号染色体上, 是由高度保守的 miR-17-92 基因簇编码的一种 miRNA, 研究发现其在人类多种恶性肿瘤中均呈现出过表达的状态。miR-17-92 基因簇是潜在的致癌基因, 这个基因簇中包括的 miRNAs 在多种肿瘤中的表达水平均升高, 包括来自结肠、乳腺、胰腺、肺、胃、前列腺等的实体瘤和造血系统恶性肿瘤, 其很可能参与了胃癌的调控, 其中 miR-92a 被认为是非常重要的调控胃癌发生、发展的因子^[13]。有研究发现, miR-92a 在胃癌组织中高表达, 采用 miR-92a 反义寡核苷酸 (ASO) 转染的人胃癌 SGC-7901 细胞呈现出明显的细胞凋亡征象, 因此其被指出具有促进胃癌细胞增殖的作用^[14]。还有研究指出, 敲除 miR-92a 基因的结肠癌细胞的凋亡得到明显促进, 其进一步证实 miR-92a 可通过抑制其靶基因 Bim 的表达来抑制结肠癌细胞的凋亡^[15]。本研究结果显示, 外周血 miR-92a 表达与胃癌患者 TNM 分期有关, 是影响胃癌患者预后的因素, 高 miR-92a 表达水平的胃癌患者预后不良。笔者推测 miR-92a 具有癌基因作用, 其可通过对胃癌细胞增殖和凋亡的调控影响患者预后, 但其具体的生物学机制还需扩大样本量进行研究。

此外, 本研究通过 ROC 曲线分析确认了外周血 p53、PVT1、miR-92a 表达在胃癌患者预后评估中的价值, 结果显示 miR-92a 单独检测对判断胃癌患者预后的 AUC 为 0.627, 明显高于 PVT1、p53 单独检测, 联合检测判断患者预后的 AUC 为 0.882, 相比单独检测更高, 这提示 3 项指标在胃癌患者预后评估中均存在一定价值, 这 3 项指标的联合检测较单独检测具有更理想的预测价值, 有望成为一种新的判断胃癌患者预后的肿瘤标志物。

综上所述, 胃癌患者外周血 p53、PVT1 和 miR-92a 呈现高表达, 且三者表达水平升高均是影响患者生存的独立危险因素。p53、PVT1 和 miR-92a 联合检测对胃癌患者预后有一定的预测价值。

参考文献

[1] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58.

[2] 刘文忠. 重视根除幽门螺杆菌预防胃癌[J]. 胃肠病学, 2017, 22(12): 705-710.

[3] LIU W, DONG A, HU R, et al. Association of vascular endothelial growth factor (vegf) gene polymorphisms with gastric cancer and its development, prognosis, and survival[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17(2): 1-8.

[4] KUNIZAKI M, FUKUDA A, WAKATA K, et al. Clinical significance of serum p53 antibody in the early detection and poor prognosis of gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(4): 1979-1984.

[5] LIU H T, WANG Y W, XING A Y, et al. Prognostic value of microRNA signature in patients with gastric cancers[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42806.

[6] SHAO Q, XU J, GUAN X, et al. In vitro and in vivo effects of miRNA-19b/20a/92a on gastric cancer stem cells and the related mechanism[J]. Int J Med Sci, 2018, 15(1): 86-94.

[7] HUANG T, LIU H W, CHEN J Q, et al. The long non-coding RNA PVT1 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-186 in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 302-308.

[8] 徐晓燕, 方乐平, 姬玉, 等. 胃癌根治术后早期复发的临床病理特点及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 728-733.

[9] 常青. 胃癌根治术后影响预后的相关因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(8): 1041-1042.

[10] 李明, 刘燕青, 胡鹏飞. 外周血中 K-ras 和 p53 基因突变对胃癌术后复发转移的预测价值[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(1): 48-53.

[11] 王倩, 黄赛亚, 崔旭霞, 等. 长链非编码 RNA PVT1 在胃癌组织中的表达及对胃癌细胞凋亡的影响[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(8): 1070-1074.

[12] 张笑添, 黄赛亚, 王倩, 等. 长链非编码 RNA PVT1 促进为癌细胞增殖和迁移[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(7): 1184-1192.

[13] 戴维, 张瑞鹏, 郭维, 等. miR-92a 调节 MMP2/9 的表达对胃癌细胞增殖和迁移的影响及机制研究[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(24): 1-4.

[14] 牛巍巍, 杨春春, 段志英, 等. miR-92a 对人胃癌细胞株生物特性的影响及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(18): 1948-1951.

[15] 徐峰, 宋静, 史肖华. 结肠癌细胞增殖和侵袭过程中 miR-92a 和 miR-29c 的表达及其意义[J]. 国家消化病杂志, 2018, 38(1): 71-74.