

• 论 著 •

胰腺导管腺癌组织中 miR-27、E2F7 的表达及临床意义*

张武超¹, 寇学斌^{1△}, 许春进¹, 舒闪闪²

1. 新乡医学院附属商丘市第一人民医院消化内科, 河南商丘 476000; 2. 河南省商丘市妇幼保健院检验科, 河南商丘 476003

摘要:目的 分析胰腺导管腺癌组织微小 RNA(miR)-27 及 E2F 转录因子 7(E2F7)的表达及意义。方法 应用实时定量 PCR 检测 93 例胰腺导管腺癌组织及癌旁组织中 miR-27 和 E2F7 基因的表达,免疫印迹检测癌组织及癌旁组织中 E2F7 的蛋白表达。Pearson 线性相关分析癌组织中 miR-27 和 E2F7 基因表达的相关性。生物信息学软件预测 miR-27 和 E2F7 相互作用位点。统计学分析 miR-27、E2F7 基因的表达与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析 miR-27、E2F7 基因的不同表达与患者预后的关系。结果 与癌旁组织相比,胰腺导管腺癌组织中 miR-27 相对表达水平降低($P < 0.05$),E2F7 基因及蛋白表达水平明显较高($P < 0.05$)。癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因相对表达水平呈显著负相关($r = -0.612, P < 0.001$)。生物信息学软件预测 E2F7 基因的 3'非编码区第 788~795 个碱基存在与 miR-27 相互作用的位点。不同肿瘤 TNM 分期、有或无淋巴结转移的胰腺导管腺癌患者癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因相对表达水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),而不同性别、年龄、病理分级、肿瘤最大径、肿瘤位置的患者癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因相对表达水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。miR-27 低表达组、E2F7 基因高表达组患者的 1 年总体生存率(OS)分别低于 miR-27 高表达组、E2F7 基因低表达组患者($\chi^2 = 5.129, 6.514, P = 0.015, 0.002$)。结论 胰腺导管腺癌组织中 miR-27 表达降低,而 E2F7 表达升高,两者共同参与胰腺导管腺癌的发展,有可能成为提示胰腺导管腺癌患者预后的肿瘤标志物。

关键词:胰腺导管腺癌; miR-27; E2F7

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.005

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2021)21-2579-06

文献标志码:A

Expression and clinical significance of miR-27 and E2F7 in pancreatic ductal adenocarcinoma*

ZHANG Wuchao¹, KOU Xuebin^{1△}, XU Chunjin¹, SHU Shanshan²

1. Department of Gastroenterology, Affiliated Shangqiu Municipal First People's Hospital, Xinxiang Medical College, Shangqiu, Henan 476000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Shangqiu Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Shangqiu, Henan 476003, China

Abstract: **Objective** To analyze the expression and significance of microRNA (miR)-27 and E2F transcription factor 7 (E2F7) in pancreatic ductal adenocarcinoma tissue. **Methods** RT-PCR was used to detect the expressions of miR-27 and E2F7 gene in 93 cases of pancreatic ductal adenocarcinoma tissue and adjacent tissue. Western blotting was used to detect the protein expression of E2F7 in the cancer and paracancerous tissue. The correlation between the expression of miR-27 and E2F7 gene in cancer tissues was analyzed by the Pearson linear correlation analysis. The bioinformatics software predicted the interaction site between miR-27 and E2F7 gene. The relationship between the expressions of miR-27 and E2F7 gene with clinicopathological characteristics was analyzed by statistically. The relationship between different expressions of miR-27, E2F7 gene with patient's prognosis was analyzed by the Kaplan-Meier survival analysis. **Results** Compared with paracancerous tissues, the expression of miR-27 in pancreatic ductal adenocarcinoma tissue was decreased ($P <$

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191482)。

作者简介:张武超,男,住院医师,主要从事消化道肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:774530743@qq.com。

本文引用格式:张武超,寇学斌,许春进,等.胰腺导管腺癌组织中 miR-27、E2F7 的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):

0.05), and the expression of E2F7 gene and protein was significantly higher ($P < 0.05$). The relative expression amounts of miR-27 and E2F7 in cancer tissues showed significantly negative correlation ($r = -0.612$, $P < 0.001$). The bioinformatics software predicted that the 788–795 bases of the 3' non-coding region of E2F7 gene had the interaction sites with miR-27. There were statistically significant differences in the expressions of miR-27 and E2F7 gene among different tumor TNM stages of pancreatic ductal adenocarcinoma and between lymph node metastasis and non-lymph node metastasis ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in the expression of miR-27 and E2F7 in cancer tissues among the patients with different genders, ages, pathological grades, tumor diameters, tumor locations ($P > 0.05$). The 1-year overall survival rate (OS) of the patients in the low miR-27 and high E2F7 gene expression groups was significantly lower than that of the patients in the high miR-27 and low E2F7 gene expression group ($\chi^2 = 5.129, 6.514, P = 0.015, 0.002$).

Conclusion The expression of miR-27 in pancreatic ductal adenocarcinoma tissue is decreased, while the expression of E2F7 is increased. Both of them participate in the tumor development of pancreatic ductal adenocarcinoma, and may become the tumor markers indicating the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma; miR-27; E2F7

胰腺癌是高度恶性的消化系统恶性肿瘤,全球每年发病人数达 33.8 万,死亡人数达 33.1 万,病死率极高,预后极差,5 年总体生存率(OS)约为 8%^[1]。胰腺癌病理类型包括胰腺导管腺癌、腺鳞癌及多形性癌等。胰腺导管腺癌是最常见的病理类型,目前临床上的治疗方法有手术、化疗及生物治疗等,但胰腺癌患者早期无典型的临床表现,一经确诊已为晚期,失去最佳的治疗机会^[2]。近年来分子生物学的发展,为胰腺导管腺癌的临床诊断及治疗提供新的方向。微小 RNA(miR)是长度为 18~25 个核苷酸的 RNA 分子,本身不具有编码蛋白的功能,能与靶基因 mRNA 的 3'非翻译(UTR)区结合,降低 mRNA 的稳定性,影响靶基因转录^[3]。miR-27 基因位于人类染色体 19p13.12,研究发现,肝癌^[4]、结直肠癌^[5]等肿瘤中存在 miR-27 异常表达下调的现象,其作为一种抑癌基因,能够抑制下游癌基因 K-ras 的表达,发挥抑制肿瘤细胞增殖和转移的作用,而其表达下调参与促进肿瘤的发生、发展。E2F 转录因子 7(E2F7)编码基因位于 12q21.2,该基因编码 E2F7 蛋白,属于 E2F 转录因子家族成员,调节哺乳动物细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程。研究表明,E2F7 在宫颈癌^[6]、肝癌^[7]等恶性肿瘤中发挥致癌基因的功能,其促进肿瘤细胞 G₁/S 期的转换,导致肿瘤细胞的无限增殖,促进肿瘤进展。范源等^[8]研究表明,细胞中 miR-27 的表达下调伴随着 E2F7 的上调,而敲低 miR-27 则促进 E2F7 的表达,因而 miR-27 和 E2F7 可能存在负反馈回路,影响肿瘤的发生、发展。本研究通过研究 miR-27 和 E2F7 在胰腺导管腺癌中的表达,探讨 miR-27 和 E2F7 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在新乡医学院附属商丘市第一人民医院诊治的 93 例

胰腺导管腺癌患者的资料。纳入标准:(1)经病理学检查确诊为胰腺导管腺癌;(2)初次诊治,无化疗、放疗病史;(3)患者能够配合随访,随访资料完整。排除标准:(1)合并胃肠道感染性疾病;(2)有其他恶性肿瘤病史;(3)合并心、肺、肾等脏器功能障碍。93 例胰腺导管腺癌患者中男 52 例,女 41 例;年龄 38~75 岁,平均(51.23±6.1)岁,≤60 岁 40 例,>60 岁 53 例;肿瘤分期:I 期 34 例,II~III 期 59 例;病理分级:高分化 30 例,中低分化 63 例;肿瘤最大径:≤2 cm 52 例,>2 cm 41 例;肿瘤位置:胰头 51 例,胰体、胰尾 42 例;伴淋巴结转移 44 例,无淋巴结转移 49 例。所有患者自确诊之日起开始随访,以电话方式随访,每个月进行一次随访,随访内容为患者生存情况,随访时间截止至 2020 年 2 月,随访终点为患者死亡或随访结束。本研究经新乡医学院附属商丘市第一人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 miR-27、E2F7 基因的表达 收集新鲜获取(术中获取标本,标本离体 30 min 以内)的癌组织及癌旁组织(距离癌组织边缘 0.5 cm 以上),-80℃保存。应用 Trizol 提取癌组织及癌旁组织中的 RNA,Narodrop 检测 RNA 水平。以组织中 RNA 为模板,进行反转录,形成 cDNA,进行 qPCR 检测。miR-27 引物正向序列:5'-TGGTGGCAGTAGAGGCTATG-3',反向序列:5'-AGTCCAGGCCAGTATGTTAC-3';内参 U6 正向序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',反向序列:3'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-5'。E2F7 正向序列:5'-AATGCAGTGGTTGTTTCTGT-3',反向序列:5'-TGCCATTGCTTCTTCACTAC-3';内参 GAPDH 正向序列:5'-GGGAACTGTGGCGT-GAT-3',反向序列:5'-GAGTGGGTGTCGCTGTT-

GA-3'。总体系 20 μ L:cDNA 1 μ L,Taq 聚合酶 0.2 μ L、上下游引物各 1 μ L、SYBR Greenpremix 10 μ L 及 1 μ L 浓度为 20 mmol/L 的 dNTPs,DEPC 水 5.8 μ L。qPCR 反应条件:50 $^{\circ}$ C 活化 2 min,95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 32 s,70 $^{\circ}$ C 延伸 10 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-27、E2F7 mRNA 的相对表达水平。

1.2.2 免疫印迹检测组织中 E2F7 蛋白表达 将 50 mg 的癌组织及癌旁组织冰上研磨,加入含苯甲基磺酰氟(PMSF)的 RIPA 裂解液,裂解 0.5 h,提取组织蛋白。蛋白 BCA 法定量后,加 SDS 上样缓冲液,95 $^{\circ}$ C 金属浴煮样 10 min。SDS-PAGE 胶电泳:浓缩胶恒压 80 V,分离胶恒压 130 V,然后进行湿转法转膜,恒流 250 mA 转印 90 min。将 PVDF 膜放入 5%脱脂奶中封闭 2 h,TBST 洗 3 遍,每次 5 min,一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜(E2F7 单克隆抗体购自 Abcam,货号:56022),二抗室温孵育 1 h。ECL 暗室显影照相。

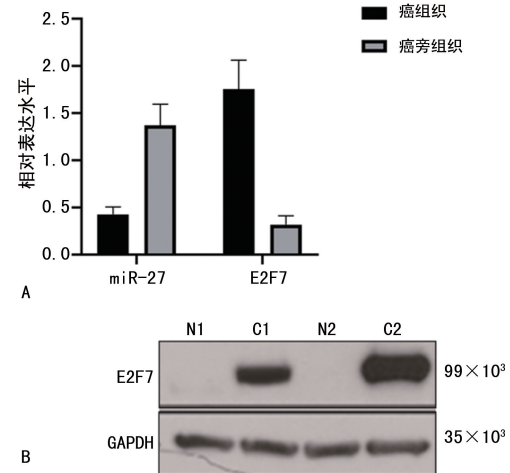
1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;Pearson 相关分析 miR-27 与 E2F7 基因的相关性。采用 TargetScan Human7.2 生物信息学在线软件(http://www.targetscan.org/vert_72/)预测 miR-27 与 E2F7 基因的结合位点。Kaplan-Meier 生存分析(Log-rank 检验)miR-27 与 E2F7 基因不同表达胰腺导管腺癌患者预后的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织中 miR-27、E2F7 的表达 癌组织中 miR-27 的相对表达水平为 0.425 ± 0.081 ,在癌旁组织中为 1.370 ± 0.225 ,癌组织中 miR-27 的相对表达水平明显低于癌旁组织($t=38.109,P<0.001$);癌组织中 E2F7 基因的相对表达水平为 1.755 ± 0.306 ,在癌旁组织中为 0.317 ± 0.094 ,癌组织中 E2F7 基因的相对表达水平明显高于癌旁组织($t=43.321,P<0.001$),见图 1A。免疫印迹结果显示,E2F7 蛋白在癌组织和癌旁组织中的相对灰度值分别为 2.147 ± 0.421 、 0.308 ± 0.019 ,癌组织中 E2F7 蛋白相对灰度值明显高于癌旁组织($t=42.082,P<0.001$)。见图 1B。以癌组织中 miR-27 相对表达水平的均值 0.425 为界,miR-27 高表达组 45 例,miR-27 低表达组 48 例;以癌组织中 E2F7 基因相对表达水平的均值 1.755 为界,E2F7 基因高表达组 44 例,E2F7 基因低表达组 49 例。

2.2 癌组织中 miR-27、E2F7 基因的表达式的相关性及相互作用预测 Pearson 线性相关分析结果,癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因的相对表达水平呈负相关($r=-0.612,P<0.001$),见图 2。采用 TargetScan

Human7.2 在线软件(http://www.targetscan.org/vert_72/)预测 miR-27 与 E2F7 基因的结合位点,结果显示 E2F7 基因的 3'非编码区第 788~795 个碱基存在与 miR-27 相互作用的位点,见图 3。



注:A 表示癌组织与癌旁组织中 miR-27 与 E2F7 mRNA 相对表达水平比较;B 表示癌组织与癌旁组织 E2F7 蛋白表达比较。N1 为病例 1 癌旁组织,C1 为病例 1 癌组织;N2 病例 2 癌旁组织,C2 为病例 2 癌组织。

图 1 癌组织和癌旁组织中 miR-27 与 E2F7 表达比较

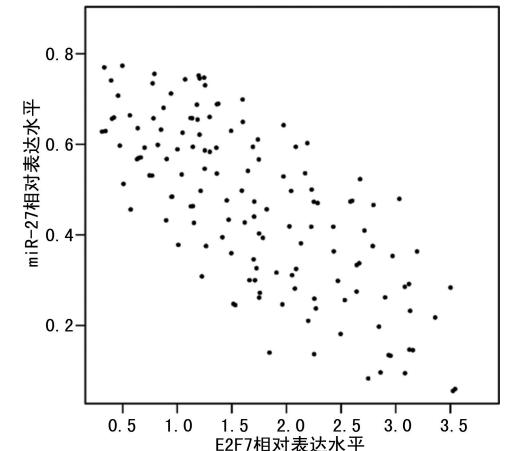


图 2 癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因表达的相关性

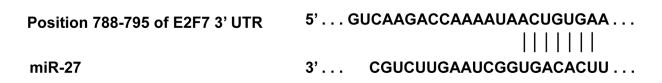


图 3 生物信息学在线软件预测 miR-27 与 E2F7 基因的结合位点

2.3 癌组织中 miR-27、E2F7 基因的相对表达水平与临床病理特征的关系 不同肿瘤 TNM 分期、有或无淋巴结转移的胰腺导管腺癌患者癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因相对表达水平差异均有统计学意义($P<0.05$),而不同性别、年龄、病理分级、肿瘤最大径、肿瘤位置的患者癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因相对表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。Ⅱ~Ⅲ期、有淋巴结转移的患者癌组织中 miR-27 的相对表达水平均明显低于Ⅰ期、无淋巴结转移的患者($P<0.05$);Ⅱ~Ⅲ期、有淋巴结转移的患者癌组织中

E2F7 基因相对表达水平均明显高于 I 期、无淋巴结转移的患者($P<0.05$),见表 1。

2.4 癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因的不同表达与患者预后的关系 所有患者出院后随访 2~12 个月,中位随访时间 7 个月,随访结束时死亡 62 例,1 年 OS 为 33.3%(31/93)。miR-27 高表达组及低表达组患者的 1 年 OS 分别为 51.1%(23/45)、16.7%(8/48),

miR-27 低表达组患者 1 年 OS 明显低于高表达组患者($\chi^2=5.129, P=0.015$)。E2F7 基因高表达组及低表达组患者的 1 年 OS 分别为 13.6%(6/44)、51.0%(25/49),E2F7 基因高表达组患者 1 年 OS 明显低于低表达组患者($\chi^2=6.514, P=0.002$),见图 4。

表 1 癌组织中 miR-27、E2F7 基因相对表达水平与患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	miR-27 相对表达水平			E2F7 基因相对表达水平		
		$\bar{x}\pm s$	t	P	$\bar{x}\pm s$	t	P
性别							
男	52	0.412±0.078	1.701	0.092	1.740±0.301	0.537	0.593
女	41	0.441±0.086			1.774±0.306		
年龄(岁)							
≤60	40	0.438±0.093	1.320	0.190	1.707±0.325	1.322	0.189
>60	53	0.415±0.075			1.791±0.286		
肿瘤最大径							
<2 cm	52	0.435±0.074	1.058	0.293	1.731±0.301	0.847	0.399
>2 cm	41	0.412±0.090			1.786±0.323		
肿瘤位置							
胰头	51	0.411±0.081	1.634	0.106	1.775±0.300	0.677	0.500
胰体、胰尾	42	0.442±0.102			1.731±0.326		
病理分级							
高分化	30	0.438±0.098	1.032	0.305	1.736±0.322	0.416	0.678
中低分化	63	0.419±0.075			1.764±0.294		
TNM 分期							
I 期	34	0.451±0.099	2.474	0.015	1.639±0.336	2.892	0.005
Ⅱ～Ⅲ期	59	0.410±0.061			1.822±0.267		
淋巴结转移							
有	44	0.404±0.079	2.572	0.012	1.823±0.314	2.018	0.046
无	49	0.444±0.071			1.694±0.302		

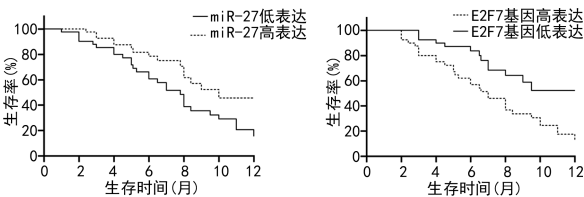


图 4 miR-27、E2F7 基因不同表达患者的预后比较

3 讨 论

目前胰腺导管腺癌的病死率高,该病病因及发病机制尚不清楚^[9]。目前认为,遗传因素、环境因素等引起的分子遗传学改变是胰腺导管腺癌发生、发展的重要机制,大量癌基因的激活或(和)抑癌基因的失活,促进了肿瘤的恶性进展^[10]。深入探讨胰腺导管腺癌发生、发展的机制,对于寻找新的诊断治疗方案具

有重要的临床价值。

miR-27 基因位于人类 19 号染色体。研究表明,肿瘤中 miR-27 作为一种抑癌基因,miR-27 的表达下调可促进了癌基因 ATG10 的表达,导致肿瘤的恶性增殖及转化^[11]。本研究发现,癌组织中 miR-27 的表达水平下调,其机制尚不清楚,可能与长链非编码 RNA(LncRNA)对 miR-27 的表达调控有关。LI 等^[12]研究表明,LncRNA SNAI3-AS1 本身可作为分子支架结合 miR-27 分子,同时抑制 miR-27 基因的表达,导致下游癌基因 PEG10 表达上调,促进肿瘤细胞的增殖及转移。此外,本研究发现,II~III 期、有淋巴结转移的患者癌组织中 miR-27 表达较低,表明 miR-27 的低表达促进胰腺导管腺癌的恶性进展。其机制

可能与 miR-27 的抑癌基因功能有关。YILMAZ 等^[13]学者发现,miR-27 能够结合肿瘤中重要的癌基因 K-ras mRNA 的 3'UTR 区,抑制 K-ras 的表达,miR-27 表达水平的降低导致 K-ras 过度激活,促进肿瘤细胞的恶性增殖,导致肿瘤分期升高。此外,有研究发现,血管内皮生长因子(VEGF)是 miR-27 的直接作用靶点,肿瘤中 miR-27 的表达下调促进 VEGF 的分泌,促进肿瘤血管及淋巴管的生成,增强肿瘤细胞的迁移能力,导致淋巴结转移^[14]。本研究中 miR-27 低表达组患者的 1 年 OS 较低,表明胰腺导管腺癌组织中 miR-27 的低表达与患者的不良预后关系密切,有望成为判断患者预后的分子指标。

转录因子 E2F7 是促进细胞生长的重要因素,参与调控细胞周期、肿瘤血管生成和 DNA 的损伤修复等生理学过程。E2F7 属于非典型 E2F 因子家族成员,包含两个单独的 DNA 结合结构域,通过 DNA 结合结构域与靶标的启动子位点结合,促进下游靶基因的表达^[15]。有研究表明,E2F7 作为一种癌基因,在胃癌、肝癌和头颈部癌等恶性肿瘤中表达上调,并通过激活 c-myc 等基因的表达,促进肿瘤的增殖^[16]。本研究表明,胰腺导管腺癌组织中 E2F7 的表达升高,可能与 E2F7 转录后表达调控异常有关。XU 等^[17]研究发现,E2F7 受到 miR-10b 的转录后表达调控,miR-10b 能够结合 E2F7 的 mRNA,降低 E2F7mRNA 的稳定性,抑制 E2F7 的表达,而肿瘤发生时 miR-10b 的表达水平降低,导致 E2F7 的表达上调。本研究中,E2F7 基因的表达与较高的肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,表明 E2F7 的高表达促进胰腺导管腺癌的恶性进展。其原因可能与 E2F7 对肿瘤细胞周期的调控有关。有研究表明,E2F7 的表达上调能够通过抑制 P53 基因介导的凋亡信号传导通路的传导,抑制肿瘤凋亡,促进肿瘤恶性增殖,导致分期升高^[18]。研究表明,E2F7 的水平升高能够降低细胞基因组的不稳定性,抑制与基因组稳定性有关的基因(如 53BP1)的表达,导致 DNA 损伤修复障碍,促进肿瘤细胞恶性进展^[19]。本研究中,E2F7 基因高表达的胰腺导管腺癌患者 1 年 OS 较低,表明 E2F7 基因的高表达能反映患者的不良预后。此外,癌组织中 miR-27 与 E2F7 基因的表达呈显著负相关,本研究同时采用生物信息学预测,结果两者存在潜在的结合位点,提示 E2F7 基因可能受到 miR-27 的转录后表达调控。目前胰腺导管腺癌中两者间的相互作用机制尚不明确,有学者在成肌细胞发现 miR-27 能够结合并抑制 E2F7 的表达,进而抑制细胞的增殖^[8]。

综上所述,胰腺导管腺癌组织中 miR-27 表达降低,E2F7 基因和蛋白表达升高,miR-27 与 E2F7 基因表达呈明显负相关,且 miR-27、E2F7 基因的表达与

胰腺导管腺癌患者的肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,癌组织中 miR-27 低表达及 E2F7 基因高表达的患者预后较差,两者有望成为新的胰腺导管腺癌分子标志物,但两者的作用机制及临床价值有待深入研究。

参考文献

- [1] ILIC M, ILIC I. Epidemiology of pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(44): 9694-9705.
- [2] 韩连强, 谭杨, 杨奇, 等. 胰腺癌治疗进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(2): 49-54.
- [3] LI X, ZHONG J, ZENG Z, et al. MiR-181c protects cardiomyocyte injury by preventing cell apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2020, 10(4): 849-858.
- [4] LI Y, GUO D, LU G, et al. LncRNA SNAI3-AS1 promotes PEG10-mediated proliferation and metastasis via decoying of miR-27a-3p and miR-34a-5p in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 685-691.
- [5] ZHANG J, CAO Z, YANG G, et al. MicroRNA-27a (miR-27a) in solid tumors: a review based on mechanisms and clinical observations[J]. Front Oncol, 2019, 12(9): 893-899.
- [6] ZONG S, LIU X, ZHOU N, et al. E2F7, EREG, miR-451a and miR-106b-5p are associated with the cervical cancer development[J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 299(4): 1089-1098.
- [7] MA Y S, LV Z W, YU F, et al. MicroRNA-302a/d inhibits the self-renewal capability and cell cycle entry of liver cancer stem cells by targeting the E2F7/AKT axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 252-259.
- [8] 范源, 甘麦邻, 罗嘉, 等. 干扰 E2F7 对 C2C12 成肌细胞增殖的影响[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2019, 34(3): 408-413.
- [9] 武赞凯, 杜恒锐, 王振江, 等. 胰腺癌流行病学及诊治的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(6): 713-719.
- [10] 王闪, 张晓兰, 林五连, 等. 甲状腺激素受体相互作用蛋白 6 在胰腺癌发病机制中的作用[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(1): 68-70.
- [11] 孙武. miR-181a 和 miR-27b 分别调节结直肠癌血管生成和化疗耐药性的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [12] LI Y, GUO D, LU G, et al. LncRNA SNAI3-AS1 promotes PEG10-mediated proliferation and metastasis via decoying of miR-27a-3p and miR-34a-5p in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 685-690.
- [13] YILMAZ N, YILMAZ U, TANBEK K, et al. The role of miRNAs targeting K-ras and APC genes in colorectal cancer[J]. Bratisl Lek Listy, 2020, 121(8): 554-557.
- [14] GASPAROTTO A S, BORGES D O, (下转第 2587 页)

阳性的 T 细胞通常被认为是较为疲惫的效应细胞,通过对患者的功能效应以及扩增指数的降低,进而在一定程度上增强患者脑组织细胞的扩增^[15]。而在本研究中,随着患者 PD-1 水平的显著升高,提示患者脑组织的免疫功能显著呈现疲劳状态,而对于局部病灶部位的炎性反应及其代谢产物的清除能力不足,也在一定程度上加大了患者的不良预后风险。

在不良预后的多因素分析中,随着年龄的增长,患者免疫细胞对于局部组织的清除血肿能力下降,患者不良预后的风险明显升高。而随着病情的加重,同时在开颅手术氧化应激反应的影响下,患者的不良预后风险在一定程度上也增加。有研究报道显示,随着年龄的增长,患者的抗打击能力显著降低,同时患者的血管脆性显著增强,在手术过程中患者的氧化应激反应水平显著升高,而随着疾病的进展,其不良预后造成的局部病灶部位的缺氧状态显著加剧,对于患者具有负面意义^[15]。随着出血量的显著升高,局部病灶部位的炎性反应加剧,对于患者的预后具有负面调节作用。

综上所述,急诊动脉瘤破裂脑出血患者入院时 HbA1c、Lac 及 PD-1 水平与其预后不良明显相关,年龄较大、开颅手术、出血量较大以及 Hunt-Hess 分级的升高会造成患者的不良预后风险明显增加。

参考文献

[1] 祁小龙,蓝佛琳,林志钦,等.交通性脑积水脑室腹腔分流术后迟发性颅内出血的临床特点及相关危险因素分析[J].中华神经医学杂志,2020,19(1):48-53.

[2] 刘华坤,王鹏,张磊,等.替罗非班对颅内未破裂动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞围手术期血栓事件发生的影响研究[J].中华神经医学杂志,2020,19(8):794-798.

[3] 段永红,梁日初,廖勇仕,等.表现为单纯颅内血肿的颅内破裂动脉瘤临床分析并文献复习[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):32-38.

[4] 赵黎明,梁浩,贾佳,等.脑血运重建联合开颅手术一期治疗烟雾病合并破裂动脉瘤的疗效[J].中华神经外科杂

志,2019,35(7):669-672.

[5] 李不言,袁盾,姜维喜,等.颅内动脉瘤破裂的影响因素分析[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):246-250.

[6] 邢晓锋,施铭岗,佟小光.血流重建方法治疗复杂小脑后下动脉近端动脉瘤[J].中华神经外科杂志,2019,35(3):293-297.

[7] 朱顺利,张玉龙,刘振法,等.复合手术治疗颅内动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血疗效观察[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(6):56-59.

[8] 王玉莉,胡红旗,郭东才,等.腰大池引流速度对颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者炎症相关标记物的影响[J].广东医学,2020,41(1):77-81.

[9] 覃王,何朝晖.破裂动脉瘤手术夹闭后脑水肿发生及其预后的影响因素分析[J].重庆医学,2019,48(11):28-32.

[10] AVDAGIC S S,BRKIC H,AVDAGIC H,et al. Impact of comorbidity on early outcome of patients with subarachnoid hemorrhage caused by cerebral aneurysm rupture[J]. Medical Archives,2015,69(5):280-283.

[11] 陈焱妹,连立飞,许奕华,等.入院时糖化血红蛋白 A1 与脑出血患者预后的关系[J].中华流行病学杂志,2019,40(11):1445-1449.

[12] CARABAN B M,ROMILA A,HANGAN L T,et al. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage through aneurysm rupture-clinical considerations and case report[J]. ARS Medica Tomitana,2016,22(4):232-238.

[13] FURUICHI M,SHIMODA K,KANO T,et al. A case of brainstem hemorrhage following embolization of a large basilar aneurysm with hydrogel-coated coils [J]. No Shinkei Geka,2015,43(9):835-842.

[14] 曲鑫,李任伟,欧斯奇,等.动脉血乳酸水平在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的临床意义[J].中华神经外科杂志,2020,36(8):785-790.

[15] 高毅,艾宇航.动脉瘤蛛网膜下腔出血患者外周血淋巴细胞程序性死亡受体 1 表达特性及意义的研究[J].临床神经病学杂志,2019,32(5):368-371.

(收稿日期:2021-01-20 修回日期:2021-08-24)

(上接第 2583 页)

SASSI M G,et al. Differential expression of miRNAs related to angiogenesis and adipogenesis in subcutaneous fat of obese and nonobese women[J]. Mol Biol Rep,2019,46(1):965-973.

[15] 陈震龙,支巧明,匡玉庭.结肠癌组织中 E2F7 蛋白表达变化及意义[J].山东医药,2019,59(1):55-58.

[16] 黄彦淇,王红兵. E2F7 mRNA 及蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义[J].徐州医科大学学报,2017,37(8):526-529.

[17] XU C,QI X. MiR-10b inhibits migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma via regulating E2F7

[J]. J Clin Lab Anal,2020,26(5):234-242.

[18] DEY S,LIU S,FACTORA T D,et al. Global targetome analysis reveals critical role of miR-29a in pancreatic stellate cell mediated regulation of PDAC tumor microenvironment[J]. BMC Cancer,2020,20(1):651-656.

[19] MITXELENA J,APRAIZ A,VALLEJO-RODRÍGUEZ J,et al. An E2F7-dependent transcriptional program modulates DNA damage repair and genomic stability[J]. Nucleic Acids Res,2018,46(9):4546-4559.

(收稿日期:2020-10-17 修回日期:2021-08-12)