

• 论 著 •

胃癌组织 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和预后的关系研究*

储 君, 黄景昊, 杨 剑

中国人民武装警察部队特色医学中心普外科, 天津 300162

摘 要:目的 探讨胃癌组织微小核糖核酸(miR)-23a-3p、miR-361-5p 表达与磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路和预后的关系。方法 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 120 例胃癌患者胃癌组织与癌旁组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p、PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达。Pearson 相关分析胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性,以及分析 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析胃癌组织中不同 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者生存预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响胃癌患者生存预后因素。结果 相比于癌旁组织,胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达明显较低,而 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达明显较高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关(均 $P < 0.05$)。不同肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度、术后辅助化疗及淋巴结转移的胃癌患者胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。miR-23a-3p 低表达胃癌患者 3 年总体生存率为 46.77%(29/62),低于 miR-23a-3p 高表达胃癌患者 3 年总体生存率[81.03%(47/58)],差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 30.243, P < 0.001$)。miR-361-5p 低表达胃癌患者 3 年总体生存率为 50.79%(32/63),低于 miR-361-5p 高表达胃癌患者 3 年总体生存率[77.19%(44/57)],差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 24.932, P < 0.001$)。单因素及多因素 Cox 回归分析结果显示,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、无术后辅助化疗、miR-23a-3p 低表达、miR-361-5p 低表达是影响胃癌患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 胃癌患者胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达降低,二者表达与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路有关,是潜在的胃癌预后相关的肿瘤标志物。

关键词:胃癌; 微小核糖核酸-23a-3p; 微小核糖核酸-361-5p; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.010

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2024)16-1966-07

文献标志码:A

Study on the relationship between the miR-23a-3p, miR-361-5p expression and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and prognosis in gastric cancer tissue*

CHU Jun, HUANG Jinghao, YANG Jian

Department of General Surgery, Chinese People's Armed Police Force

Characteristic Medical Center, Tianjin 300162, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of microRNA (miR)-23a-3p and miR-361-5p and the signaling pathway of phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) and prognosis in gastric cancer tissue. **Methods** The expressions of miR-23a-3p, miR-361-5p, PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA in gastric cancer tissue and adjacent tissue of 120 patients with gastric cancer were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The correlation between the expressions of miR-23a-3p and miR-361-5p and the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA in gastric cancer tissue was analyzed by Pearson correlation analysis, as well as the relationship between the expressions of miR-23a-3p and miR-361-5p and the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer. Kaplan-Meier survival analysis of different expressions of miR-23a-3p and miR-361-5p in gastric cancer tissue and the relationship between survival and prognosis of patients

* 基金项目:2018 年度天津市科技发展指导性计划(TJSW2018079)。

作者简介:储君,男,主治医师,主要从事胃肠甲乳研究。

with gastric cancer. Univariate and multivariate COX regression analysis of factors affecting survival and prognosis of patients with gastric cancer. **Results** Compared with paracancerous tissue, the expressions of miR-23a-3p and miR-361-5p in gastric cancer tissue were significantly lower, while the expressions of PI3K mRNA, AKT mRNA and mTOR mRNA were significantly higher, with statistical significance (all $P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the expressions of miR-23a-3p and miR-361-5p in gastric cancer tissue were negatively correlated with the mRNA expressions of PI3K, AKT and mTOR (all $P < 0.05$). There were statistically significant differences in the expression of miR-23a-3p and miR-361-5p in gastric cancer tissue of patients with different tumor TNM stages, tumor differentiation degrees, postoperative adjuvant chemotherapy and lymph node metastasis (all $P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of gastric cancer patients with low miR-23a-3p expression was 46.77% (29/62), which was lower than that of gastric cancer patients with high miR-23a-3p expression [81.03% (47/58)], and the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2 = 30.243$, $P < 0.001$). The 3-year overall survival rate of gastric cancer patients with low miR-361-5p expression was 50.79% (32/63), which was lower than that of gastric cancer patients with high miR-361-5p expression [77.19% (44/57)], and the difference was statistically significant (Log-Rank $\chi^2 = 24.932$, $P < 0.001$). Univariate and multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage III, lymph node metastasis, no postoperative adjuvant chemotherapy, low expression of miR-23a-3p, and low expression of miR-361-5p were independent risk factors for adverse prognosis in gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-23a-3p and miR-361-5p in gastric cancer tissue of patients with gastric cancer is decreased, which is related to the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, and is a potential prognostic tumor marker of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; microRNA-23a-3p; microRNA-361-5p; phosphoinositide-3kinase /protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway; prognosis

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年新发病例达 99 万例,死亡约 73.8 万例^[1]。早期胃癌可通过内镜下手术治疗,但对于中晚期胃癌患者,即使经过积极综合治疗后,患者生存预后仍然较差^[2]。深入研究影响胃癌疾病发生发展的关键机制,寻找新的预后相关肿瘤标志物,具有重要的临床意义。微小核糖核酸(miRNA,简称 miR)是长度为 20 到 24 个核苷酸的非编码 RNA 分子,参与个体生长发育、衰老、炎症及肿瘤等病理生理学过程^[3-4]。miR-23a-3p 基因位于 19p13.12,其能够通过抑制磷酸酶张力蛋白同源物基因的表达,激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路,参与软骨细胞再生及修复过程^[5]。研究表明,黑色素瘤中 miR-23a-3p 表达下调,导致其下游直接靶基因 Kruppel 样因子 3 mRNA 的稳定性增加, Kruppel 样因子 3 蛋白表达升高,促进肿瘤恶性增殖^[6]。miR-361-5p 基因位于 Xq21.2,JIANG 等^[7]报道,前列腺癌中 miR-361-5p 表达下调,导致其下游靶点叉头框 M1 的表达上调,叉头框 M1 促进肿瘤淋巴结和血行转移。MA 等^[8]学者发现,卵巢癌中 miR-361-5p 的表达下调导致 AKT/mTOR 通路的激活,促进肿瘤发生上皮间质转化,导致肿瘤的侵袭和转移能力增加。近年来发现,胃癌中存在 PI3K/AKT/mTOR 通路过度激活的现象,阻断该通路能够有效抑制胃癌肿瘤细胞的增殖和转移^[9]。目前,胃癌中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达及与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系尚不清楚。

本研究通过检测胃癌中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达,分析两者与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系及临床预后意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于本院手术治疗的 120 例胃癌患者作为研究对象。研究对象中男 70 例、女 50 例,年龄 29~78 岁,平均(63.21±6.40)岁;伴淋巴结转移 68 例;术后接受辅助化疗 78 例;肿瘤最大径:≤5 cm 者 82 例,>5 cm 者 38 例;肿瘤位置:胃底部贲门部 24 例,胃体部 25 例,幽门胃窦部 71 例;根据第 8 版国际抗癌联盟分期标准进行 TNM 分期^[10],其中 I~II 期 55 例,III 期 65 例;肿瘤分化程度:高分化 30 例,中分化 32 例,低分化 58 例。纳入标准:(1)经术后病理检查确诊为胃癌;(2)首次诊治;(3)临床和随访资料完整。排除标准:(1)胃癌伴其他脏器转移;(2)二重癌或多重癌;(3)妊娠哺乳期妇女;(4)合并肝肾等脏器功能衰竭。本研究经本院伦理委员会审核批准通过,患者或家属对本研究均知情同意并签字。

1.2 检测方法 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测胃癌患者胃癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤组织边缘 5 cm 以上,病理检查证实无癌组织和不典型增生组织)中 miR-23a-3p、miR-361-5p、PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达。取约 100 mg 组织,研钵中研磨,加 TRIzol 裂解细胞,离心取上清并提取组织中总 RNA,检测总 RNA 纯度在吸

光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.9~2.1。以总 RNA 为模板,逆转录合成 cDNA,然后进行 qPCR。引物设计和合成由华大公司完成。引物序列见表 1。miR-23a-3p、miR-361-5p 以 U6 为内参,PI3K、AKT、mTOR 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参。miR-23a-3p、miR-361-5p 及 U6 的反应条件:95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 变性 15 s,60 ℃ 退火 1 min,70 ℃ 延伸 30 s,变性

退火延伸共 40 个循环。PI3K、AKT、mTOR 及 GAPDH 的反应条件:95 ℃ 预变性 5 min,95 ℃ 变性 30 s,62 ℃ 退火 1 min,72 ℃ 延伸 30 s,变性退火延伸共 35 个循环。总反应体系为 20 μL,cDNA 模板 2 μL,上下游引物各 1 μL,SYBR Green premix 10 μL,去离子水 6 μL。每个样本设 3 个复孔,采用 2^{-ΔΔCt} 值法进行分析。

表 1 引物序列表

引物	正向(5′—3′)	反向(5′—3′)
miR-23a-3p	ACCACAGTCATCGAGAGGACC	GGAGCCACACTTGTAGTCCA
miR-361-5p	AGGCACGGGCTAAAGTGAC	CTGTGTGAGCGACTTCATCCT
PI3K	TGAAGTGGCACACACTCTAACT	CCGCTCTCTCGACAAATGGA
AKT	CCTCCACGACATCGCACTG	TCACAAAGAGCCCTCCATTATCA
mTOR	CTACCCACACAGCAGTACGC	AAGTCGCTGGTGTTAAGCCG
U6	TGTGGATTTACCTTATCCCCTCA	GTTTGGCTTTGGTCGTTCTGT
GAPDH	AATGGACAGAAGCTATCCAGGC	TGATGGGTTGTAGAGGCATCC

1.3 治疗与随访 所有患者接受以根治为目的胃癌胃大部或胃全切术治疗,即完整切除肿瘤,D2 淋巴结清扫,保证切缘距离肿瘤边缘有足够的距离保证镜下切缘阴性^[11]。对于 T2N0 期患者同时伴有高危因素(低分化、淋巴血管或神经浸润等)、T3 期、T4 期或伴任何淋巴结转移(N1~N3 期)的胃癌患者术后予以辅助化疗治疗。所有患者术后开始进行随访,以门诊或电话方式定期随访,术后第 1 年每 3 月随访 1 次,术后第 2 至 3 年每半年随访 1 次,随访终止时间为 2022 年 2 月,随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。经 K-S 正态性检验符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验或校正 *t* 检验或 *F* 检验。Pearson 相关分析胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存分析(Log-Rank 检验)胃癌组织中不同 miR-23a-

3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者生存预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响胃癌患者生存预后的因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌组织与癌旁组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 及 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达比较 相比于癌旁组织,胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达明显较低,而 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达明显较高,差异有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 2。

2.2 胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析结果显示,胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关(均 *P* < 0.05)。见表 3。

表 2 胃癌组织与癌旁组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 及 PI3KmRNA、AKTmRNA、mTOR mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-23a-3p	miR-361-5p	PI3K mRNA	AKT mRNA	mTOR mRNA
胃癌组织	120	1.38±0.29	1.27±0.26	2.68±0.39	3.04±0.37	2.98±0.36
癌旁组织	120	3.52±0.46	3.35±0.33	1.17±0.22	1.24±0.28	1.31±0.28
<i>t</i>		-43.110	-54.235	36.941	42.495	40.112
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者临床病理特征的关系 不同肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度、术后辅助化疗及淋巴结转移的胃癌患者胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达比较,差异有统计学

意义(均 *P* < 0.05);不同年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置的胃癌患者胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达比较,差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)。见表 4。

2.4 胃癌组织中不同 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者生存预后的关系 所有胃癌患者随访 3~36 个月,中位随访时间 25.30 个月。随访过程中失访 3 例,死亡 44 例,病死率为 36.67%(44/120),生存率为 63.33%(76/120)。以 miR-23a-3p 相对表达水平的平均数 1.38 为临界值,其中 miR-23a-3p $\geq$ 1.38 为 miR-23a-3p 高表达胃癌患者 58 例,miR-23a-3p<1.38 为 miR-23a-3p 低表达胃癌患者 62 例。以 miR-361-5p 相对表达水平的平均数 1.27 为临界值,其中 miR-361-5p $\geq$ 1.27 为 miR-361-5p 高表达胃癌患者 57 例,miR-361-5p<1.27 为 miR-361-5p 低表达胃癌患者 63 例。miR-23a-3p 低表达胃癌患者 3 年总体生存率为 46.77%(29/62),低于 miR-23a-3p 高表达胃癌患者 3 年总体生存率[81.03%(47/58)],差异有统

计学意义(Log-Rank $\chi^2=30.243, P<0.001$)。miR-361-5p 低表达胃癌患者 3 年总体生存率为 50.79%(32/63),低于 miR-361-5p 高表达胃癌患者 3 年总体生存率[77.19%(44/57)],差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=24.932, P<0.001$)。见图 1。

表 3 胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达的相关性

指标	miR-23a-3p		miR-361-5p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PI3K mRNA	-0.454	<0.001	-0.506	<0.001
AKT mRNA	-0.512	<0.001	-0.545	<0.001
mTOR mRNA	-0.489	<0.001	-0.523	<0.001

表 4 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌患者临床病理特征的关系

参数	<i>n</i>	miR-23a-3p ($\bar{x}\pm s$)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	miR-361-5p ($\bar{x}\pm s$)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.928	0.355		1.345	0.181
<60	54	1.41 $\pm$ 0.33			1.31 $\pm$ 0.32		
$\geq$ 60	66	1.36 $\pm$ 0.26			1.24 $\pm$ 0.25		
性别			1.855	0.066		1.010	0.315
男	70	1.42 $\pm$ 0.26			1.29 $\pm$ 0.25		
女	50	1.32 $\pm$ 0.33			1.24 $\pm$ 0.29		
肿瘤分化程度			228.453	<0.001		331.132	<0.001
高分化	30	2.16 $\pm$ 0.20			2.20 $\pm$ 0.28		
中分化	32	1.68 $\pm$ 0.26			1.74 $\pm$ 0.21		
低分化	58	0.81 $\pm$ 0.35			0.53 $\pm$ 0.37		
肿瘤最大径(cm)			1.067	0.288		1.204	0.231
$\leq$ 5	82	1.40 $\pm$ 0.27			1.29 $\pm$ 0.23		
>5	38	1.34 $\pm$ 0.32			1.23 $\pm$ 0.30		
肿瘤位置			0.174	0.841		0.820	0.445
胃底贲门部	24	1.41 $\pm$ 0.34			1.33 $\pm$ 0.36		
胃体部	25	1.38 $\pm$ 0.30			1.26 $\pm$ 0.29		
幽门胃窦部	71	1.37 $\pm$ 0.27			1.25 $\pm$ 0.22		
术后辅助化疗			-1.643	0.103		-1.863	0.065
有	78	1.35 $\pm$ 0.26			1.24 $\pm$ 0.23		
无	42	1.44 $\pm$ 0.33			1.33 $\pm$ 0.29		
淋巴结转移			-15.731	<0.001		-25.626	<0.001
有	68	0.97 $\pm$ 0.36			0.67 $\pm$ 0.25		
无	52	1.92 $\pm$ 0.28			2.05 $\pm$ 0.34		
肿瘤 TNM 分期			29.653	<0.001		29.463	<0.001
I~II 期	55	2.18 $\pm$ 0.25			2.07 $\pm$ 0.24		
III 期	65	0.70 $\pm$ 0.29			0.59 $\pm$ 0.30		

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响胃癌患者预后的危险因素 以患者的生存预后作为因变量(1=死亡,0=存活,*t*=生存时间),纳入性别(1=男,

0=女)、年龄(1= $\geq$ 60 岁,0=<60 岁)、肿瘤位置(1=幽门胃窦部,0=胃底贲门部、胃体部)、肿瘤最大径(1= $>$ 5 cm,0= $\leq$ 5 cm)、肿瘤分化程度(1=低分

化,0=中、高分化)、TNM 分期(1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、淋巴结转移(1=有,0=无)、术后辅助化疗(1=无,0=有)、miR-23a-3p(1=低表达,0=高表达)、miR-361-5p(1=低表达,0=高表达)为自变量。单因

素及多因素 Cox 回归分析结果显示,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移、无术后辅助化疗、miR-23a-3p 低表达、miR-361-5p 低表达是影响胃癌患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5、6。

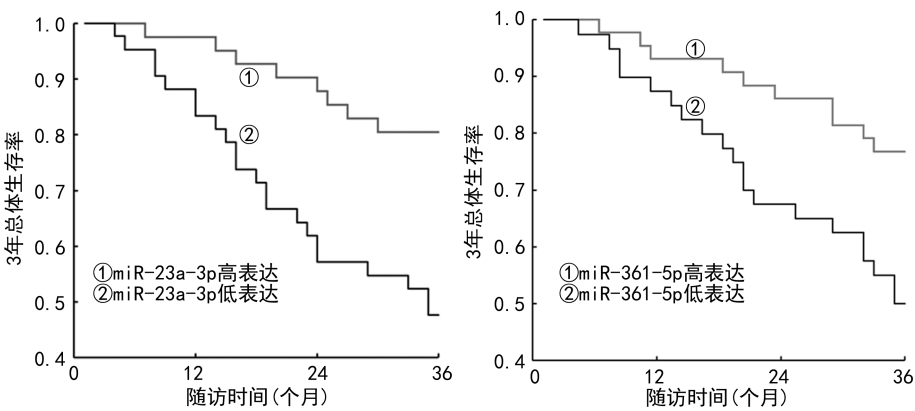


图 1 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达与胃癌生存预后的关系

表 5 影响胃癌患者预后的单因素及多因素 Cox 回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.275	0.196	1.964	0.161	1.317	0.896~1.934
性别	0.309	0.226	1.872	0.171	1.362	0.875~2.120
肿瘤位置	0.363	0.243	2.240	0.134	1.438	0.894~2.313
肿瘤最大径	0.234	0.211	1.225	0.268	1.264	0.835~1.912
分化程度	0.312	0.181	2.959	0.085	1.366	0.957~1.949
淋巴结转移	0.463	0.121	14.567	<0.001	1.589	1.253~2.015
TNM 分期	0.351	0.079	19.539	<0.001	1.420	1.216~1.660
术后辅助化疗	0.402	0.103	15.233	<0.001	1.495	1.222~1.829
miR-23a-3p	0.312	0.116	7.264	0.007	1.366	1.089~1.714
miR-361-5p	0.364	0.123	8.766	0.003	1.439	1.131~1.831

表 6 影响胃癌患者预后的多因素 Cox 回归模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
有淋巴结转移	0.663	0.161	16.927	<0.001	1.941	1.415~2.661
TNM 分期Ⅲ期	0.670	0.154	18.928	<0.001	1.954	1.445~2.643
无术后辅助化疗	0.536	0.140	14.658	<0.001	1.709	1.299~2.249
miR-23a-3p 低表达	0.512	0.184	7.735	0.005	1.669	1.163~2.394
miR-361-5p 低表达	0.464	0.183	6.409	0.011	1.590	1.110~2.278

3 讨 论

我国胃癌的发病率和病死率较高,与饮食习惯复杂及人口老龄化等因素有关^[12]。虽然近年来胃癌的早期筛查技术取得进展,但仍有许多患者发生梗阻、呕血等胃癌晚期症状时才被发现,此时多伴有肿瘤胃周淋巴结转移及肝肺等其他脏器的转移,对于中晚期胃癌患者,即使经手术、放化疗、靶向治疗等综合治疗,患者的远期生存预后仍然较差^[13]。肿瘤的发生、发展与 PI3K/AKT/mTOR 通路的过度激活密切相关,研究表明,PI3K/AKT/mTOR 信号通路在包括胃

癌中过度激活,该通路的激活不仅能够通过促进 Bcl-2 等凋亡相关基因的表达,抑制肿瘤细胞凋亡,还能够通过诱导胃癌细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤的恶性增殖和转移^[14]。故深入研究与胃癌 PI3K/AKT/mTOR 通路和预后相关分子标志物,对于胃癌临床诊治具有重要价值。miR 是细胞内无蛋白编码功能的 RNA 分子,能够通过结合靶基因信使 RNA 的 3'非编码区,改变信使 RNA 的稳定性,能够在转录后水平调控肿瘤细胞的增殖、凋亡等生物学过程,是新的肿瘤标志物^[15]。近年来研究发现,胃癌中存在大量异常表

达上调或下调的 miR, 形成复杂的 miR 调控网络, 其能够通过影响 PI3K/AKT/mTOR 通路、核因子 κ B 等信号通路, 促进胃癌肿瘤细胞的增殖和转移^[16]。

miR-23a-3p 是近年来发现的新的 miR。研究发现, miR-23a-3p 在肝癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中异常表达下调, 其通过诱导肿瘤细胞中程序性死亡配体 1 的表达, 促进肿瘤细胞免疫逃逸^[17-18]。本研究中, 胃癌组织中 miR-23a-3p 表达明显下调, 分析其原因, 可能与长链非编码 RNA 核富集转录体 1 的表达调控有关。核富集转录体 1 能够作为内源竞争性 RNA, 竞争性结合并抑制 miR-23a-3p 的表达及功能, 促进 Krüppel 样因子 3 的表达, 导致肿瘤进展^[19]。本研究中, 胃癌组织中 miR-23a-3p 表达与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关, 表明 miR-23a-3p 的低表达参与促进胃癌肿瘤恶性进展。分析其原因, 可能是 miR-23a-3p 表达降低激活了 PI3K/AKT/mTOR 通路。研究表明, miR-23a-3p 能够通过靶向磷酸酶-张力蛋白基因的表达, 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路的活化, 进而抑制细胞的增殖^[20]。本研究中, 胃癌组织中 miR-23a-3p 的表达与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 呈负相关, 表明 miR-23a-3p 可能对 PI3K/AKT/mTOR 通路存在负调控的关系。有学者发现, 骨肉瘤中 miR-23a-3p 的表达下调可通过抑制磷酸酶张力蛋白同源物基因的表达, 诱导 PI3K/AKT 通路的磷酸化激活, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移^[21]。因此, 胃癌中 miR-23a-3p 的表达下调可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 促进胃癌肿瘤的恶性进展。本研究中, miR-23a-3p 低表达胃癌患者生存预后较差, 是影响胃癌患者不良预后的独立因素。

miR-361-5p 是近年来发现的新的 miR, 编码基因位于 Xq21.2, 研究表明, miR-361-5p 在卵巢癌、前列腺癌等恶性肿瘤中异常表达降低, 导致下游肿瘤坏死因子受体相关因子 3 表达上调, 促进肿瘤的恶性增殖^[22-23]。本研究中, 胃癌组织中 miR-361-5p 相对表达水平明显降低, 其机制可能与环状 RNA 表达调控有关。研究表明, 环状 RNA POSTN 能够作为分子海绵, 结合并抑制 miR-361-5p 的表达, 进而激活下游爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 的表达, 促进肿瘤细胞的过度增殖^[24]。本研究中, 胃癌中 miR-361-5p 的表达与肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关, 提示 miR-361-5p 的低表达参与促进胃癌的恶性进展。其机制可能是 miR-361-5p 的低表达可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 促进胃癌的恶性进展。有研究发现, miR-361-5p 的表达下调能够通过诱导癌基因 c-Met 的表达, 进而激活 AKT/mTOR 通路, 诱导卵巢癌细胞发生上皮间质转化, 促进肿瘤的侵袭和转移能力, 而在过表达 miR-361-5p 后, 则通过抑制 c-Met 及 AKT/mTOR 通路, 抑制卵巢癌细胞体外的侵

袭和迁移能力^[8]。本研究亦证实, 胃癌组织中 miR-361-5p 与 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 呈负相关, 提示胃癌中 miR-361-5p 能够负调控 PI3K/AKT/mTOR 通路的激活。因此, 胃癌中 miR-361-5p 可能作为一种抑癌基因, 抑制胃癌的肿瘤进展。本研究发现, miR-361-5p 低表达胃癌患者生存预后较差, 并且是影响胃癌患者不良生存预后的独立危险因素。结果表明 miR-361-5p 是一种新的胃癌预后相关标志物, 检测胃癌组织中 miR-361-5p 的表达有助于评估患者的临床预后。研究表明, 肿瘤细胞中 miR-361-5p 的表达下调能够激活其下游靶基因 MAP3 激酶 9 的表达, 促进肿瘤细胞对顺铂耐药性的形成, 而过表达 miR-361-5p 后则能够逆转肿瘤细胞耐药性^[25]。因此, miR-361-5p 可能是新的胃癌预后生物标志物和治疗靶点。

综上所述, 胃癌组织中 miR-23a-3p、miR-361-5p 表达降低, 与胃癌组织中 PI3K mRNA、AKT mRNA、mTOR mRNA 表达呈负相关。胃癌中 miR-23a-3p、miR-361-5p 的表达降低可能通过激活胃癌中 PI3K/AKT/mTOR 通路, 促进胃癌的肿瘤进展, 导致胃癌患者不良生存预后。但本研究由于是样本量有限, 并且未对 miR-23a-3p、miR-361-5p 在胃癌细胞株中的生物学功能及分子机制进行研究, 有待今后扩大样本量并进行深入的实验研究。

参考文献

- [1] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):4012.
- [2] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):264-279.
- [3] 依力哈木·买买提, 依马木买买提江·阿布拉, 肖开提·阿不都哈德尔, 等. 微小 RNA-451a 对胰腺癌 BxPc3 细胞增殖、侵袭及迁移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(12):2217-2221.
- [4] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14):2628-2647.
- [5] CHEN J, HUANG T, LIU R, et al. Congenital microtia patients: the genetically engineered exosomes released from porous gelatin methacryloyl hydrogel for downstream small RNA profiling, functional modulation of microtia chondrocytes and tissue-engineered ear cartilage regeneration [J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1):164.
- [6] DING F, LAI J, GAO Y, et al. NEAT1/miR-23a-3p/KLF3: a novel regulatory axis in melanoma cancer progression [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19(8):217.
- [7] JIANG Y, ZHAO H, CHEN Y, et al. Exosomal long non-coding RNA HOXD-AS1 promotes prostate cancer me-

tastasis via miR-361-5p/FOXO1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12):1129.

[8] MA J, JING X, CHEN Z, et al. miR-361-5p decreases the tumorigenicity of epithelial ovarian cancer cells by targeting at RPL22L1 and c-Met signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(5):2588-2596.

[9] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond[J]. *Life Sci*, 2020, 262(1):118513.

[10] IN H, SOLSKY I, PALIS B, et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12):3683-3691.

[11] 中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会, 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会. 胃癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1):37-38.

[12] 常敏, 张久聪, 周琴, 等. 胃癌流行病学研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(9):966-969.

[13] 张力苹, 刘喜娟, 林卉, 等. 晚期胃癌生存预后因素及列线图预测模型的建立与验证[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(4):621-627.

[14] WU Q, MA J, WEI J, et al. FOXD1-AS1 regulates FOXD1 translation and promotes gastric cancer progression and chemoresistance by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):299-316.

[15] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4):dmm047662.

[16] AKBARZADEH M, MIHANFAR A, AKBARZADEH S, et al. Crosstalk between miRNA and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in cancer[J]. *Life Sci*, 2021, 285(1):119984.

[17] LIU J, FAN L, YU H, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1):241-258.

[18] 李静, 刘琴, 柯锦. LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制[J]. *河北医药*, 2020, 42(18):2751-2755.

[19] ZHAO C, WANG S, ZHAO Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 modulates cell proliferation and apoptosis by regulating miR-23a-3p/SMC1A in acute myeloid leukemia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6161-6172.

[20] 鲍丙溪, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制骨关节炎 CD4⁺ T 与软骨细胞共培养的免疫炎症[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(4):483-494.

[21] LIU J, CHEN M, MA L, et al. LncRNA GAS5 suppresses the proliferation and invasion of osteosarcoma cells via the miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29(1):963689720953093.

[22] LING J, HE P. miR-361-5p regulates ovarian cancer cell proliferation and apoptosis by targeting TRAF3[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3):199.

[23] LING Z, LIU D, ZHANG G, et al. miR-361-5p modulates metabolism and autophagy via the Sp1-mediated regulation of PKM2 in prostate cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1621-1628.

[24] LONG N, CHU L, JIA J, et al. CircPOSTN/miR-361-5p/TPX2 axis regulates cell growth, apoptosis and aerobic glycolysis in glioma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(8):374.

[25] REN Q, XIAO X, LENG X, et al. microRNA-361-5p induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and enhances drug sensitivity by targeting MAP3K9[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6):574.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-04-22)

(上接第 1965 页)

[7] KULZER B, PRIESTERROTH L. Depressive disorders: an often underestimated comorbidity in diabetes[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145(22):1614-1623.

[8] DOGORITIS A, ASIMAKOPOULOS A, RAGOS V, et al. Depressive symptoms and myocardial disease[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(6):592-593.

[9] 陈玲玲, 冯珊珊, 范祖森, 等. 非编码 RNA 研究进展[J]. *中国科学:生命科学*, 2019, 49(12):1573-1605.

[10] WANG J, CAO Y, LU X, et al. MicroRNAs and nervous system diseases: network insights and computational challenges[J]. *Brief Bioinform*, 2020, 21(3):863-875.

[11] MONTANI F, BIANCHI F. Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA [J]. *EBio-Medicine*, 2016, 5(1):4-6.

[12] WANET A, TACHENY A, ARNOULD T, et al. miR-212/132 expression and functions; within and beyond the neuronal compartment[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11):4742-4753.

[13] XU J, ZHENG Y, WANG L, et al. miR-124: a promising therapeutic target for central nervous system injuries and diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7):2031-2053.

[14] YANG W, LIU M, ZHANG Q, et al. Knockdown of miR-124 reduces depression-like behavior by targeting CREB1 and BDNF[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(2):196-203.

[15] WEI N, ZHANG H, WANG J, et al. The progress in diagnosis and treatment of exosomes and micrornas on epileptic comorbidity depression[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11(1):405.

(收稿日期:2023-12-25 修回日期:2024-04-11)