

- [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12):1271-1282.
- [14] 张畅, 李小双, 秦小蓉, 等. 痛风性关节炎肌骨超声半定量评分与疾病活动指数的相关性分析[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(11):837-840.
- [15] MENG X, GRÖTSCH B, LUO Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):251.
- [16] 李瑾, 李玉霞, 瞿明奎. 支气管扩张并发肺部感染患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、IL-11 的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11):1364-1367.
- [17] 李文亚, 谢程, 彭莉. 血清 HIF-1 $\alpha$  和 CD44 水平与妊娠期糖尿病产妇剖宫产术后感染风险的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(22):2810-2813.
- [18] 郑戈, 毕兵, 朱晶, 等. 血清缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、Dickkopf-1、抵抗素与痛风性关节炎疼痛、骨破坏的相关性及临床意义[J]. 安徽医药, 2022, 26(11):2280-2284.
- [19] GABILLARD-LEFORT C, CASEY M, GLASGOW A M
- 短篇论著 •
- A, et al. Trikafta rescues CFTR and lowers monocyte P2X7R-induced inflammasome activation in cystic fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(7):783-794.
- [20] 李曼云, 陶金辉, 李向培. P2X 配体门控离子通道 7 基因多态性在痛风发病机制中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(6):641-645.
- [21] JIANG Y, YE F, DU Y, et al. P2X7R in mast cells is a potential target for salicylic acid and aspirin in treatment of inflammatory pain[J]. J Inflamm Res, 2021, 14:2913-2931.
- [22] 黄艳丽, 王多姿, 项国华. 脑卒中患者血清 VILIP-1、HIF- $\alpha$ 、BDNF 水平与认知损害的关系[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(6):777-780.
- [23] 石红宾, 李中南, 陈明月, 等. 萆薢祛痛方对 2 型糖尿病合并痛风性关节炎患者 P2X7R、NLRP3、FN 及肝脂肪变性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21):132-139.

(收稿日期:2024-01-30 修回日期:2024-06-19)

## 血清 miR-543、PLA2G12A 水平变化与结肠癌患者临床分期及预后的关系探究

惠璐璐, 庞竹怡<sup>△</sup>

江阴市中医院肿瘤科, 江苏无锡 214400

**摘要:**目的 探讨血清微小 RNA-153(miR-543)、磷脂酶 A2  $\text{XIIA}$  组基因(PLA2G12A)水平与结肠癌患者临床分期及预后的关系。方法 选取 2018 年 7 月至 2020 年 12 月于该院就诊的结肠癌患者 100 例为癌症组, 根据预后情况将其分为预后良好组(59 例)和预后不良组(41 例), 选取同期体检健康者 64 例为对照组。检测血清 miR-543、PLA2G12A 水平, 分析 miR-543 与 PLA2G12A 的靶向关系及与临床分期的相关性, 评估血清 miR-543、PLA2G12A 水平对结肠癌患者预后的预测价值, 多因素 Logistic 分析影响结肠癌患者预后的因素。结果 癌症组血清 miR-543 水平( $2.17 \pm 0.64$ )高于对照组( $1.03 \pm 0.24$ ), PLA2G12A 水平( $0.62 \pm 0.08$ )低于对照组( $1.01 \pm 0.19$ ), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后不良组血清 miR-543 水平( $2.75 \pm 0.56$ )高于预后良好组( $1.77 \pm 0.42$ ), PLA2G12A 水平( $0.46 \pm 0.12$ )低于预后良好组( $0.73 \pm 0.20$ ), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 miR-543、PLA2G12A 水平与淋巴结转移、分化程度、临床分期有关( $P < 0.05$ )。血清 miR-543 与 PLA2G12A 存在靶向结合位点, miR-543 水平与 PLA2G12A 呈负相关( $r = -0.427, P < 0.05$ ), 血清 miR-543 水平与临床分期呈正相关( $r = 0.535, P < 0.05$ ), PLA2G12A 水平与临床分期呈负相关( $r = -0.578, P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线显示, miR-543、PLA2G12A 联合检测评估预后效果更佳( $Z_{\text{二者联合-miR-543}} = 2.196, P = 0.028, Z_{\text{二者联合-PLA2G12A}} = 3.279, P = 0.001$ )。结论 结肠癌患者血清 miR-543 水平升高, PLA2G12A 水平降低, 二者与临床分期有关, 且可能是结肠癌患者预后评估指标。

**关键词:**微小 RNA-153; 磷脂酶 A2  $\text{XIIA}$  组基因; 结肠癌; 临床分期; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.026

**文章编号:**1673-4130(2024)20-2553-04

**中图法分类号:**R735.3

**文献标志码:**A

结肠癌属于消化道类疾病, 人们食用高脂肪等不健康的食物易造成结肠病变。而且随着不良生活习惯的形成, 结肠癌发生率逐渐升高, 特别是肥胖、有结肠息肉肉史等人群<sup>[1-2]</sup>。目前结肠癌已成为全球备受关注的第三大癌症<sup>[3]</sup>, 虽然化疗、免疫治疗等方式能减轻患者病痛, 但预后效果并不理想<sup>[4]</sup>。因此及时获取结肠癌患者信息, 关注预后情况尤为重要。微小 RNA-543(miR-543)是一类非编码 RNA, 能通过其靶

标分子直接参与细胞的增殖、凋亡等生命过程, 在人体正常活动中起着重要作用<sup>[5-6]</sup>。研究发现, miR-543 参与结肠癌等多种疾病的发生过程<sup>[5-7]</sup>。磷脂酶 A2  $\text{XIIA}$  组基因(PLA2G12A)是参与磷脂代谢的磷脂酶<sup>[8-9]</sup>, 也涉及结肠癌的发生过程<sup>[9]</sup>, 但如何影响结肠癌细胞活动并不清楚。本研究旨在探究血清 miR-543、PLA2G12A 水平对结肠癌患者预后的影响, 以及二者之间是否存在靶向关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2020 年 12 月就诊于本院的结肠癌患者 100 例为癌症组,并收集其临床资料,选取同期本院的体检健康者 64 例为对照组。纳入标准:(1)符合结肠癌的诊断标准<sup>[10]</sup>; (2)患者生存时间>3 个月。排除标准:(1)患有其他重症疾病者;(2)进行过结肠癌的相关治疗者;(3)认知功能异常者;(4)患有传染性疾病者。本院医学伦理委员会已批准本研究方案(批号:2017-10-1082)。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测血清 miR-543、PLA2G12A 水平 取受试者血清,用 Trizol 法抽

提总 RNA,并用逆转录试剂盒(赛默飞世尔科技公司)获取 cDNA。根据 miR-543、PLA2G12A 序列设计引物(由上海生工生物公司合成),按照 2×SYBR Green qPCR Mix(翊圣生物公司)10 μL,正反向引物各 0.5 μL,cDNA 4 μL 配制 20 μL 反应体系进行检测。分别以 U6 和 GAPDH 作为内参,根据 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算相对表达水平。引物设计见表 1。

1.2.2 随访 根据预留的联系方式,从患者出院开始进行为期 3 年的随访,3 个月随访 1 次,记录患者预后情况,根据预后情况将其分为预后良好组(59 例)和预后不良组(41 例)。

表 1 qPCR 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-543	GTGCTCGGTTTGTAGGCAGT	GTGCCTTGTTTGTATGGCAG
PLA2G12A	CCCACTCTTTGGTGTTTCATCTTAA	ATAGCACCTGTCGTGCTGGTT
U6	GCTGGACTCTAGGGTGCAAG	GAGCATACCAGGTGGTAGTAG
GAPDH	TGACTTCAACAGCGACACCCA	CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  比较,两组比较采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 相关分析各指标的相关性;采用 Logistic 回归分析影响结肠癌患者的预后因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-543、PLA2G12A 水平对结肠癌患者的预后价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与癌症组血清 miR-543、PLA2G12A 水平比较 癌症组血清 miR-543 水平(2.17±0.64)高于对照组(1.03±0.24),PLA2G12A 水平(0.62±0.08)低于对照组(1.01±0.19),差异均有统计学意

义(*P*<0.05)。

2.2 临床病理特征对患者血清 miR-543、PLA2G12A 水平的影响 结果显示,血清 miR-543、PLA2G12A 水平与淋巴结转移、分化程度、临床分期有关(*P*<0.05),见表 2。

2.3 血清 miR-543、PLA2G12A 靶向关系及其与临床分期的相关性 Target Scan Human 网站预测,PLA2G12A 能识别并与 miR-543 结合。Pearson 相关分析表明,血清 miR-543 水平与 PLA2G12A 呈负相关(*r*=-0.427,*P*<0.05),血清 miR-543 水平与临床分期呈正相关(*r*=0.535,*P*<0.05),PLA2G12A 水平与临床分期呈负相关(*r*=-0.578,*P*<0.05)。

表 2 临床病理特征对患者血清 miR-543、PLA2G12A 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	<i>n</i>	miR-543			PLA2G12A		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.377	0.707		0.686	0.495
≥60	64	2.15±0.61			0.63±0.15		
<60	36	2.20±0.68			0.61±0.12		
性别			0.842	0.402		1.784	0.077
男	58	2.21±0.54			0.60±0.11		
女	42	2.12±0.51			0.65±0.17		
肿瘤位置			1.061	0.291		1.808	0.074
左侧结肠	45	2.11±0.44			0.65±0.20		
右侧结肠	55	2.22±0.57			0.59±0.13		
肿瘤最大径(cm)			0.380	0.705		1.284	0.202
≥4	52	2.18±0.29			0.61±0.09		
<4	48	2.16±0.23			0.64±0.14		
淋巴结转移			2.476	0.015		6.115	<0.001
有	37	2.36±0.72			0.47±0.12		
无	63	2.06±0.49			0.71±0.22		
分化程度			14.535	<0.001		28.133	<0.001
低	41	2.53±0.71			0.50±0.08		
中	22	2.09±0.58			0.61±0.11		

续表 2 临床病理特征对患者血清 miR-543、PLA2G12A 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	<i>n</i>	miR-543			PLA2G12A		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
高	37	1.81±0.44			0.75±0.21		
临床分期			24.993	<0.001		125.143	<0.001
I 期	18	1.48±0.27			0.89±0.13		
II 期	22	1.89±0.41			0.73±0.11		
III 期	24	2.26±0.52			0.65±0.08		
IV 期	36	2.62±0.58			0.41±0.06		

**2.4 不同预后结肠癌患者血清 miR-543、PLA2G12A 水平比较** 预后不良组血清 miR-543 水平(2.75±0.56)高于预后良好组(1.77±0.42), PLA2G12A 水平(0.46±0.12)低于预后良好组(0.73±0.20),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.5 血清 miR-543、PLA2G12A 水平对结肠癌患者预后评估价值** ROC 曲线分析显示,miR-543、PLA2G12A 及二者联合评估结肠癌患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.917、0.824、0.955,二者联合评估效果更优( $Z_{\text{二者联合-miR-543}}=2.196$ 、 $P=0.028$ ,  $Z_{\text{二者联合-PLA2G12A}}=3.279$ 、 $P=0.001$ )。见表 3。

表 3 血清 miR-543、PLA2G12A 水平对结肠癌患者预后的价值评估

项目	AUC	最佳 临界值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数
miR-543	0.917	2.18	0.845~0.963	80.49	93.22	0.737
PLA2G12A	0.824	0.55	0.735~0.893	82.93	77.97	0.609
二者联合	0.955	—	0.894~0.986	92.68	84.75	0.774

注:—为此项无数据。

**2.6 影响结肠癌患者预后的多因素分析** 以结肠癌患者预后情况为因变量(预后良好=0、预后不良=1),淋巴结转移(无=0、有=1),分化程度(低=0、中高=1)、临床分期(I~II 期=0、III~IV 期=1),miR-543、PLA2G12A 实测水平为自变量,进行多因素 Logistic 分析。结果显示,淋巴结转移、临床分期 III~IV 期、miR-543 水平升高均是结肠癌患者预后的危险因素( $P<0.05$ ),中高分化程度、PLA2G12A 水平升高则是其保护因素( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 影响结肠癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

临床指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
淋巴结转移	0.557	0.283	3.870	0.049	1.745	1.002~3.039
分化程度	-0.428	0.144	8.822	0.003	0.652	0.492~0.865
临床分期	0.699	0.192	13.240	<0.001	2.011	1.390~2.930
miR-543	0.494	0.133	13.801	<0.001	1.639	1.263~2.127
PLA2G12A	-0.560	0.127	19.469	<0.001	0.571	0.445~0.732

3 讨论

结肠癌严重威胁人类生命,特别是中老年人群,受到临床密切关注<sup>[1-4]</sup>。笔者对 100 例结肠癌患者进行研究,探究患者血清 miR-543、PLA2G12A 水平变化,以及和预后的关系,为临床确诊结肠癌及预后关注提供科学帮助。

miR-543 是一类 miRNA,作为生物调节子参与

细胞代谢、分化等过程<sup>[11]</sup>。SHEN 等<sup>[6]</sup>发现,miR-543 在垂体腺瘤细胞中通过调控 Smad7 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进癌细胞增殖迁移。miR-543 也能通过调控半胱氨酸天冬氨酸酶-8 的活性影响肝癌细胞的凋亡<sup>[12]</sup>。之前的研究发现 miRNA 可以与自噬相关基因-7(ATG-7)相互作用<sup>[13]</sup>,也有研究发现 miR-543 可以通过调控 ATG-7 的表达抑制肝癌细胞凋亡,促进肝癌细胞扩增<sup>[14]</sup>。miR-543 的大量表达促进结肠癌细胞增殖分化,增加耐药性,增加临床治疗难度<sup>[7]</sup>。以上报道中 miR-543 主要通过调控下游基因表达来调控癌细胞生长发育。所以猜测 miR-543 在结肠癌细胞中也有一个靶向因子参与癌细胞生命活动过程。

本研究中 Target Scan Human 网站预测 miR-543 与 PLA2G12A 有相互作用的靶位点。PLA2G12A 是人体中参与磷脂代谢的磷脂酶,影响人体的消化功能<sup>[8,15-16]</sup>,涉及人体多种生命活动,但 PLA2G12A 的具体作用机制并未完全解析。LI 等<sup>[17]</sup>通过多组学分析,在携带有非酒精性脂肪性肝病的小鼠体内,黄芩素能诱导 PLA2G12A 等基因的表达抑制该病的进一步发展。也有研究显示,PLA2G12A 与急性心肌梗死有关,未来有望成为急性心肌梗死的临床指标<sup>[18]</sup>。PARISI 等<sup>[9]</sup>在动物模型中发现,PLA2G12A 与结肠癌的发生迁移有较大关联,并在结肠癌患者中验证了其功能,PLA2G12A 水平降低促进结肠癌细胞增殖、迁移,降低预后效果。

本研究表明,结肠癌患者血清 miR-543 水平升高,PLA2G12A 水平降低,与以往研究结果一致。经 ROC 曲线分析,miR-543 与 PLA2G12A 联合对结肠癌患者进行预后评估的效果更好,且当 miR-543 水平高于 2.18 时,或者 PLA2G12A 水平低于 0.55 时,结肠癌患者预后不佳,要及时制订针对性治疗策略,阻止病情继续恶化。

综上所述,血清 miR-543、PLA2G12A 可能是结肠癌患者预后评估指标。然而本研究选取的研究对象仅为来本院就诊人群,范围小、数量少,缺乏普遍性。未来将扩大广度与深度,深入探索、补充本研究结果。

参考文献

[1] 陈晨,罗冬梅,葛磊,等.结直肠癌肝转移患者预后列线图模型实证研究[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(22):1362-1368.



[2] 李建升,郭林,迟春华,等.老年结肠癌患者 NCAPD2、KLF5 蛋白及 Notch1 mRNA 表达变化和意义[J].中国老年学杂志,2023,43(23):5663-5666.

[3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[4] 杨国华.结直肠癌分子靶向治疗研究进展[J].中国老年学杂志,2021,41(22):5164-5168.

[5] 胡宁,吴磊,徐建华,等.miR-543 靶向 QKI 调节结直肠癌 HCT116/FU 细胞对 5-氟尿嘧啶敏感性的影响[J].沈阳药科大学学报,2023,40(2):199-205.

[6] SHEN D W, LI Y L, HOU Y J, et al. MicroRNA-543 promotes cell invasion and impedes apoptosis in pituitary adenoma via activating the Wnt/beta-catenin pathway by negative regulation of Smad7[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(6): 1035-1044.

[7] LIU G, ZHOU J, DONG M. Down-regulation of miR-543 expression increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil through the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. Biosci Rep, 2019, 39(3): BSR20190249.

[8] MURAKAMI M, MASUDA S, SHIMBARA S, et al. Cellular arachidonate-releasing function of novel classes of secretory phospholipase A2s (groups III and XIII)[J]. J Biol Chem, 2003, 278: 10657-10667.

[9] PARISI E, HIDALGO I, MONTAL R, et al. PLA2G12A as a novel biomarker for colorectal cancer with prognostic relevance[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10889.

[10] 中国抗癌协会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会.中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2022,11(1):1-16

[11] 曹晓岚,江锋,田雨,等.微小 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2023,39(6):720-723.

[12] VISALLI M, BARTOLOTTA M, POLITO F, et al. miRNA expression profiling regulates necroptotic cell death in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 771-780.

[13] ZENG Y, GANG H, MO Y, et al. MIR137 regulates starvation induced autophagy by targeting ATG7[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(4): 815-821.

[14] 余涛,吴琪芳. miR-543 调控 ATG-7 影响肝癌细胞 HepG2 凋亡[J].江西医药,2023,58(3):271-276.

[15] 雷洁,邱爽,刘仕成,等. PLA2G12A 基因多态性与中国北方汉族儿童孤独症谱系障碍的关联性分析[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(6):1132-1137.

[16] PEURAVUORI H, KOLLANUS S, NEVALAINEN T J. Expression of group XIII A phospholipase A2 in human digestive organs[J]. Apmis, 2014, 122: 1171-1177.

[17] LI P, HU J, ZHAO H, et al. Multi-Omics reveals inhibitory effect of baicalein on non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 925349.

[18] LIU Z Y, LIU F, CAO Y, et al. ACSL1, CH25H, GPCPD1 and PLA2G12A as the potential lipid-related diagnostic biomarkers of acute myocardial infarction[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(5): 1394-1411.

(收稿日期:2024-03-03 修回日期:2024-06-30)

• 短篇论著 •

## 血清 Gal-3、CKLF1 对慢性鼻窦炎患者术后复发的预测价值

李 杨<sup>1</sup>, 温 鑫<sup>2</sup>, 侯雪松<sup>1</sup>

1. 北京燕化医院耳鼻喉科, 北京 102500; 2. 河北省儿童医院耳鼻喉科, 河北石家庄 050031

**摘要:**目的 探讨慢性鼻窦炎(CRS)患者血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、趋化素样因子 1(CKLF1)水平对术后复发的预测价值。方法 选取 2021 年 6 月至 2022 年 4 月在北京燕化医院行鼻内镜手术的 CRS 患者 106 例为 CRS 组,同期体检健康者 80 例为参照组。CRS 组根据患者术后复发情况分为术后复发组(31 例)和未复发组(75 例)。酶联免疫吸附试验检测血清 Gal-3、CKLF1 水平, Pearson 和 Spearman 相关分析 CRS 患者血清 Gal-3、CKLF1 水平与术后感染、视觉模拟评分法(VAS)评分、Lund-Mackay 评分的相关性,多因素 Logistic 回归分析 CRS 患者术后复发影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Gal-3、CKLF1 水平对 CRS 患者术后复发的评估价值。**结果** CRS 组血清 Gal-3、CKLF1 水平高于参照组,术后复发组血清 Gal-3、CKLF1 水平高于未复发组( $P<0.05$ )。CRS 患者术后复发组和未复发组多发性鼻息肉、头痛、眩晕、结合药物治疗、术后感染、干扰素- $\gamma$ 、嗜酸性粒细胞计数、白细胞介素-5、VAS 评分、Lund-Mackay 评分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CRS 患者血清 Gal-3 水平与 CKLF1 呈正相关( $r=0.340, P<0.001$ );血清 Gal-3、CKLF1 水平与术后感染、VAS 评分、Lund-Mackay 评分均呈正相关( $P<0.05$ )。Gal-3、CKLF1、术后感染是 CRS 患者术后复发的影响因素( $P<0.05$ );血清 Gal-3、CKLF1 联合检测评估 CRS 患者术后复发的曲线下面积高于单独检测( $Z_{\text{Gal-3-联合}}=2.943, P=0.003, Z_{\text{CKLF1-联合}}=1.978, P=0.048$ )。**结论** 术后复发患者血清 Gal-3、CKLF1 水平较高,对 CRS 患者术后复发的评估具有重要价值。

**关键词:**慢性鼻窦炎; 半乳糖凝集素-3; 趋化素样因子 1; 术后复发; 预测

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.027

**中图法分类号:**R765.4

**文章编号:**1673-4130(2024)20-2556-05

**文献标志码:**A

慢性鼻窦炎(CRS)是一种异质性疾病,其特征是

鼻子和鼻窦的黏膜炎症或感染,发病率较高,且具