

• 论 著 •

miR-143-3p、STAT3 在肝细胞癌患者血清中的表达及其临床意义

朱书利¹,邱蕴文²,肖静文³

1. 如皋市人民医院检验科,江苏南通 226500;2. 南通市第一人民医院检验科,江苏南通 226000;
3. 南通市第三人民医院病理科,江苏南通 226000

摘 要:**目的** 探究微小核糖核酸(miR)-143-3p、信号转导及转录激活蛋白(STAT)3 在肝细胞癌(HCC)患者血清中的表达及其临床意义。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 2 月如皋市人民医院收治的 110 例 HCC 患者为 HCC 组,另选取同期 40 例体检健康者为健康对照组。比较两组血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达。另根据 HCC 组患者随访 1 年的预后情况,分为预后良好组($n=82$)与预后不良组($n=28$),采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者不良预后的影响因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达对 HCC 患者不良预后的预测效能。**结果** 较健康对照组,HCC 组血清 miR-143-3p 表达水平更低($P<0.05$),而 STAT3 mRNA 表达水平更高($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,有微血管侵犯、肿瘤最大径 >5 cm、血清 miR-143-3p 表达下调及 STAT3 mRNA 表达上调均为 HCC 患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 miR-143-3p、STAT3 mRNA 及二者联合预测 HCC 患者不良预后的曲线下面积分别为 0.888、0.810 及 0.922,且联合检测的预测价值最佳($P<0.05$)。**结论** miR-143-3p 在肝细胞癌患者血清中表达异常下调,而 STAT3 mRNA 表达异常上调,二者联合检测对 HCC 患者不良预后具有良好的预测价值。

关键词:微小核糖核酸-143-3p; 肝细胞癌; 信号转导及转录激活蛋白 3

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.015 **中图法分类号:**R735.7

文章编号:1673-4130(2025)18-2263-05 **文献标志码:**A

Expression of miR-143-3p and STAT3 in serum of patients with hepatocellular carcinoma and its clinical significance

ZHU Shuli¹, QIU Yunwen², XIAO Jingwen³

1. Department of Clinical Laboratory, Rugao People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China; 3. Department of Pathology, the Third People's Hospital of Nantong, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA (miR)-143-3p and signal transduction and transcriptional activator protein (STAT) 3 in serum of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance. **Methods** A total of 110 HCC patients admitted to Rugao People's Hospital from January 2022 to February 2023 were selected as HCC group, and 40 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as healthy control group. The expression of miR-143-3p and STAT3 mRNA was compared in the serum of two groups. In addition, they were divided into good prognosis group ($n=82$) and poor prognosis group ($n=28$), according to the prognosis of HCC patients followed up for 1 year. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the the influencing factors of poor prognosis in HCC patients. The predictive efficacy of serum miR-143-3p and STAT3 mRNA expression on poor prognosis of HCC patients was analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** Compared with healthy control group, the expression level of miR-143-3p in serum of HCC group was lower ($P<0.05$), while the expression level of STAT3 mRNA was higher ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that microvascular invasion, maximum diameter of tumor >5 cm, down-regulated serum miR-143-3p expression and up-regulated STAT3 mRNA expression were independent risk factors for poor prognosis of HCC patients($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve of serum miR-143-3p, STAT3 mRNA and their combined detection for predicting the poor prognosis of HCC patients were 0.888, 0.810 and 0.922, respectively, and the combined detection had the best predictive value ($P<0.05$). **Conclusion** The ex-

作者简介:朱书利,女,主管技师,主要从事肝细胞癌检测方向的研究。

pression of miR-143-3p is abnormally down-regulated in the serum of HCC patients, while the mRNA of STAT3 is abnormally up-regulated. The combined detection of miR-143-3p and STAT3 has good predictive value for the poor prognosis of HCC patients.

Key words: microRNA-143-3p; hepatocellular carcinoma; signal transduction and transcriptional activator protein 3

肝癌是临床常见、多发的恶性肿瘤疾病,也是全球公共卫生的主要负担。据相关数据统计,肝癌发病率在世界常见恶性肿瘤疾病中排名第 6 位,患者死亡率居高居第 4 位,且每年约有 84 万例新增病例和 78 万例死亡病例由肝癌引起^[1]。肝细胞癌(HCC)是肝癌主要的组织病理分型,患者占比高达 75%~85%^[2]。肝区疼痛、肝大、腹水等均是 HCC 的典型症状,但多数患者早期表现并不显著。尽管随科技、医疗技术的快速发展,临床在 HCC 预防、筛查及诊疗方面也取得了显著进步,但仍有不少患者在接受规范治疗后,出现肿瘤复发或转移,且晚期 HCC 的 5 年生存率不足 15%^[3]。因此,探究可靠的预后评估指标,对医生的临床治疗方案调整及 HCC 患者的预后质量提升均具有重要的临床意义。有研究表明,微小核糖核酸(miR)在机体中的表达紊乱与多种肿瘤疾病的发生、进展密切相关^[4]。其中 miR-143-3p 作为多种癌症的抑制因子,被发现在肝癌组织中表达显著下调^[5]。此外,有研究结果显示,STAT3 的过度激活也在肝癌等肝脏疾病的进展中起到促进作用^[6]。但目前有关 miR-143-3p、STAT3 在 HCC 患者血清中的表达及其临床意义的分析研究较少,本研究基于此进行分析研究,以期为该类药物防治及患者的预后改善提供有价值的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 2 月如皋市人民医院收治的 110 例 HCC 患者为 HCC 组,另选取同期 40 例体检健康者为健康对照组。HCC 组中男 47 例,女 63 例;年龄 26~79 岁,平均(53.67±13.32)岁;健康对照组中男 16 例,女 24 例;年龄 25~78 岁,平均(52.67±12.46)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经如皋市人民医院伦理委员会审批[2021(年)伦审【科】第(112)号]。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》中 HCC 相关诊断标准^[7];(2)首次确诊;(3)年龄 18~80 岁;(4)临床病理资料完整,诊疗数据详实;(5)自愿参与本研究。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤疾病;(2)随访失联或依从性差、不愿配合随访;(3)合并心、肾等重要器官功能不全;(4)混合型肝癌等其他类型肝癌;(5)合并精神异常或认知障碍。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 由本组研究人员借助电子病历管理系统收集纳入研究者相关资料,主要包括年龄、性

别、肿瘤最大径、TMN 分期、微血管侵犯、肝硬化、乙型肝炎病毒感染、血清 miR-143-3p 及 STAT3 表达水平等。

1.2.2 miR-143-3p、STAT3 表达水平检测方法 于 HCC 组入院 24 h 内(于健康对照组体检当天)收集空腹外周静脉血 5 ml,离心处理(转速 3 000 r/min,时间 10 min,离心半径 10 cm),分离并收集血清,对应标记后转移至-80℃冰箱储存备检。以 Trizol 法提取血清总 RNA,cDNA 合成按照逆转录试剂盒(德国 Qia-gen 公司;货号:205313)的说明书进行,使用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)试剂盒(日本 TaKaRa 公司;货号:RR037A)测定血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达水平。收集 cDNA 用于 PCR 扩增(检测仪器:PCR 仪;型号:QuantStudio 5;厂家:美国 Thermo 公司)。扩增条件 95℃孵育 10 min;95℃预变性 20 s,95℃变性 15 s,60℃退火 35 s,70℃延伸 10 s,总循环次数 40 次。miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 分别以 U6 和 β -actin 用作内参,每份样本取 3 次检测平均值,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达水平。miR-143-3p 引物序列(5'-3'):上游引物 GAGATGAAGCACTGTAGCT,下游引物 GAACATGTCTGCGTATCTC。STAT3 mRNA 引物序列(5'-3'):上游引物 CTG-GCCGACAATACTTTCCG,下游引物 AAAGCAGCAAAGAAGGAGGC。 β -actin 引物序列(5'-3'):上游引物 AGAAAATCTGGCACCACACC,下游引物 CCATCTCTTGCTCGAAGTCC。U6 引物序列(5'-3'):上游引物 CTCGCTTCGGCAGCACA,下游引物 AACGCTTCACGAATTTGCGT。

1.2.3 预后分组 HCC 组患者出院后以电话、短信及定期来院复查等形式进行随访,截止时间为 2024 年 2 月。随访期间常规行影像学、生化及肿瘤标志物检查,对存在可疑肿瘤病灶者,必要时可行肝穿刺活组织检查。依据随访期间是否发生癌因死亡或肿瘤复发情况,将患者分为预后良好组($n=82$)与预后不良组($n=28$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者不良预后的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达对 HCC 患者不良预后的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCC 组与健康对照组血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达情况 较健康对照组,HCC 组血清 miR-143-3p 表达水平更低($P<0.05$),而 STAT3 mRNA 表达水平更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HCC 组与健康对照组血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达情况($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-143-3p	STAT3 mRNA
HCC 组	110	0.42±0.06	2.58±0.31
健康对照组	40	1.00±0.12	0.99±0.08
<i>t</i>		39.126	31.990
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 HCC 患者不良预后影响因素的单因素分析 预后良好组与预后不良组微血管侵犯、TMN 分期、肿

瘤最大径、血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者不良预后的影响因素 以 HCC 患者不良预后为因变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,有微血管侵犯、肿瘤最大径>5 cm、血清 miR-143-3p 表达下调及 STAT3 mRNA 表达上调均为 HCC 不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达对 HCC 患者不良预后的预测效能 ROC 曲线显示,血清 miR-143-3p、STAT3 mRNA 及二者联合检测 HCC 患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.888、0.810 及 0.922,且联合检测的预测价值更优($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 2 HCC 患者不良预后的单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

因素	<i>n</i>	预后良好组(<i>n</i> =82)	预后不良组(<i>n</i> =28)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)				0.007	0.934
>60	40	30(36.59)	10(35.71)		
≤60	70	52(63.41)	18(64.29)		
性别				0.210	0.647
男	47	34(41.46)	13(46.43)		
女	63	48(58.54)	15(53.57)		
TMN 分期				8.793	0.003
I~Ⅱ期	58	50(60.98)	8(28.57)		
Ⅲ期	52	32(39.02)	20(71.43)		
微血管侵犯				28.917	<0.001
有	40	18(21.95)	22(78.57)		
无	70	64(78.05)	6(21.43)		
肝硬化				2.110	0.146
有	35	23(28.05)	12(42.86)		
无	75	59(71.95)	16(57.14)		
乙型肝炎病毒感染				1.349	0.245
有	30	20(24.39)	10(35.71)		
无	80	62(75.61)	18(64.29)		
肿瘤最大径(cm)				10.467	0.001
>5	46	27(32.93)	19(67.86)		
≤5	64	55(67.07)	9(32.14)		
miR-143-3p	110	0.44±0.06	0.36±0.03	6.758	<0.001
STAT3 mRNA	110	2.49±0.32	2.84±0.24	5.295	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者不良预后的影响因素

因素	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
微血管侵犯	有=1,无=0	0.801	0.214	14.010	2.228	1.465~3.389	<0.001
TMN 分期	Ⅲ期=1,I~Ⅱ期=0	0.642	0.353	3.308	1.900	0.951~3.796	0.069

续表 3 多因素 Logistic 回归分析 HCC 患者不良预后的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
肿瘤最大径	$>5\text{ cm}=1, \leq 5\text{ cm}=0$	0.772	0.197	15.357	2.164	1.471~3.184	<0.001
miR-143-3p	连续变量赋原值	0.823	0.211	15.214	2.277	1.506~3.444	<0.001
STAT3 mRNA	连续变量赋原值	0.796	0.193	17.010	2.217	1.518~3.236	<0.001

表 4 血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达对 HCC 不良预后的预测效能

项目	最佳截断值	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	P
miR-143-3p	0.375	0.888	0.826~0.951	0.890	0.679	<0.001
STAT3 mRNA	2.675	0.810	0.726~0.895	0.720	0.714	<0.001
联合检测	—	0.922	0.868~0.977	0.939	0.786	<0.001

注：—表示无数据。

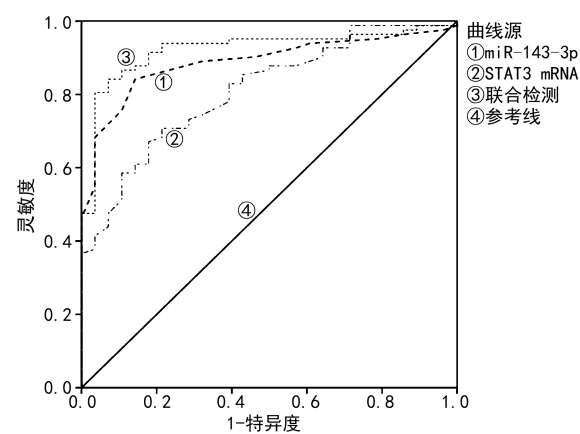


图 1 HCC 患者不良预后的 ROC 曲线分析

3 讨 论

HCC 侵袭性强及复发率高等特点,使其治疗仍充满挑战^[8]。肝区疼痛、肝大、腹水等均是 HCC 的典型症状,但多数患者因早期症状表现不明显而错过了最佳治疗时机,导致预后质量较差,死亡风险高^[9]。如何在确保治疗疗效的同时,减少治疗后复发转移率,提升 HCC 患者预后质量,成为 HCC 治疗的难题。甲胎蛋白(AFP)是目前临床诊断 HCC 最常用的生物标志物。AFP 诊断 HCC 的灵敏度为 60%~70%。即使临界值较低(10~20 ng/mL),但其特异度仍然不足,这常导致 HCC 患者被漏诊(30%~40%)。此外,在 AFP 检测结果呈阴性的 HCC 患者中,其肿瘤肿块特征较小,通过影像学检查也容易漏诊^[10]。因此,临床迫切需要寻找具备更高临床价值的生物标志物以诊断 HCC 患者及评估患者预后,并进一步为临床 HCC 治疗提供依据。本研究结果显示,HCC 组血清 miR-143-3p 表达水平较健康对照组更低,而 STAT3 mRNA 表达水平更高,提示血清 miR-143-3p、STAT3 的异常表达可能与 HCC 的发生及进展密切相关。miRNA 是一类在进化中高度保守的短链非编码 RNA,其主要通过特异性结合靶 mRNA 的非翻译区,以阻碍或抑制翻译过程的正常进行,从而在转录后发挥基因表达调节的作用。有研究表明,miRNA 不但

是细胞生长、增殖、凋亡过程中的关键调控因子,还与多种肿瘤疾病的发生、进展密切相关^[11]。其中,miR-143-3p 是多种癌症增殖、侵袭和转移的抑制因子^[12]。有研究发现,miR-143-3p 可通过靶向某些长链非编码 RNA(lncRNA)如 PSMG3-AS1 来抑制 HCC 细胞的增殖和侵袭;而 PSMG3-AS1 作为一种在乳腺癌中发挥肿瘤抑制作用的 lncRNA,被证实在 HCC 细胞中过度表达,并可导致 HCC 细胞的增殖减少^[13]。此外,miR-143-3p 还被发现可能参与调控肝纤维化的发生过程,其可通过调节转化生长因子 β 激活激酶 1 的磷酸化,来抑制自身免疫性肝炎中肝纤维化的发生与发展^[14];同时,肝纤维化也被认为与 HCC 的进展独立相关,是 HCC 的重要危险因素之一。STAT3 是 STAT 转录因子家族的主要成员之一,且被认为是多种癌症疾病进展的关键促进因子^[15]。有研究结果显示,STAT3 在各种肿瘤行为中均出现被过度激活的情况,并进一步诱导和促进血管生成、免疫抑制及肿瘤生长和侵袭^[16]。此外,STAT3 还参与调节 HCC 细胞的迁移过程,STAT3 信号通路的激活可加剧转化生长因子(TGF)- β 1 诱导的上皮间质转化和肝细胞迁移^[17-18]。由此可见,miR-143-3p 与 STAT3 在 HCC 的发生及进展中均起着至关重要的作用,二者有望成为评估 HCC 病情进展及严重程度的有效生物指标。

此外,本研究多因素 Logistic 回归分析也显示,血清 miR-143-3p 表达下调及 STAT3 mRNA 表达上调均为 HCC 患者不良预后的独立危险因素,表明血清 miR-143-3p、STAT3 的表达紊乱也可能与 HCC 患者的不良预后情况相关。分析原因可能为,STAT3 信号通路的异常激活促进了肿瘤恶性行为的发生;而 miR-143-3p 表达下调使其对癌症增殖、侵袭和转移的抑制作用减弱,这可能导致 HCC 患者病情更易进展,影响临床疗效的同时患者预后复发、死亡风险也显著上升。本研究也应用 ROC 曲线进一步分析血清 miR-143-3p 及 STAT3 mRNA 表达对 HCC 患者不

良预后的预测效能,结果显示,联合检测的特异度、灵敏度均更优。另外,多因素 Logistic 回归分析结果还表明,有微血管侵犯、肿瘤最大径 >5 cm 也是影响 HCC 患者不良预后的独立危险因素。其原因可能是,随肿瘤体积的增大,病灶完全切除的可能性也不断降低,同时大型肿瘤还易累及其他组织器官,引发严重并发症^[19];而微血管侵犯可促进肝内和远处转移性病灶的产生^[20]。故临床防治过程中可加强对这类患者的重点关注,并及时调整治疗方案。

综上所述,miR-143-3p 在 HCC 患者血清中表达异常下调,而 STAT3 mRNA 表达异常上调,二者联合检测对 HCC 患者不良预后结局具有良好的预测价值。此外,本研究也存在一些不足之处,如病例选取数量相对较少且存在区域局限性,对患者的随访观察时间不长等,后续需扩大试验规模,延长随访观察时间,并深化开展相关类型研究,以获取更多、更精准的数据,以进一步验证 miR-143-3p、STAT3 在 HCC 患者血清中的异常表达情况及二者联合检测对 HCC 患者不良预后的预测价值。

参考文献

- [1] 任瑞,周金亮,崔运福,等.最小表观扩散系数联合最小表观扩散系数比值预测肝细胞癌微血管侵犯及风险等级价值[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(16):978-983.
- [2] CHEN L, XU N, GOU D, et al. TRPM8 overexpression suppresses hepatocellular carcinoma progression and improves survival by modulating the RTP3/STAT3 pathway[J]. Cancer Med, 2024, 13(19):e70109.
- [3] 袁振刚,叶胜龙.肝细胞癌系统治疗策略:现状和前景[J].中华肝脏病杂志,2024,32(6):565-571.
- [4] 陈大维,王智馨,李衡,等. MicroRNA 在原发性肝细胞癌发展中的调节作用[J].中国临床药理学杂志,2024,40(8):1231-1235.
- [5] 石鑫,陈虎,王威,等. lncRNA PRKCQ-AS1 调控 miR-143-3p/IL-6/STAT3 通路影响肝癌细胞增殖、迁移、侵袭及诱导凋亡的实验研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(24):2986-2992.
- [6] 陈挺芳,冯淑芬,施颖,等. IGF-1R-Stat3 信号通路通过激活中期因子表达促进肝癌细胞活力、迁移和侵袭[J].中国病理生理杂志,2020,36(7):1207-1214.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(7):385-410.
- [8] 杨朗,陈晓,蔡建强,等.病因和肝病背景对肝细胞癌综合治疗策略的影响[J].中国实用外科杂志,2024,44(9):

- 1005-1009.
- [9] GAO Z Y, JIN L M, FANG Z K, et al. Survival benefit of adjuvant TACE for patients with hepatocellular carcinoma and child-pugh B7 or B8 after hepatectomy[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1):1241.
- [10] SUN H, LIU N, LOU J. Diagnostic value of serum STIP1 in HCC and AFP-negative HCC[J]. Lab Med, 2024, 55(6):700-707.
- [11] ZHANG D, QIU Y, ZHANG W, et al. Homeobox B9 promotes the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells via the EZH2-MIR203A-SNAI2 axis[J]. J Transl Med, 2024, 22(1):918.
- [12] GHAFOURI-FARD S, KHOSHBAKHT T, TAHERI M, et al. A review on the role of PCAT6 lncRNA in tumorigenesis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142:112010.
- [13] ZHANG J, HUANG J, CHEN W, et al. miR-143-3p targets lncRNA PSMG3-AS1 to inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:6303-6309.
- [14] MALAKOOTIAN M, NAELI P, MOWLA S J, et al. Post-transcriptional effects of miRNAs on PCSK7 expression and function: miR-125a-5p, miR-143-3p, and miR-409-3p as negative regulators[J]. Metabolites, 2022, 12(7):588.
- [15] 付红红,黄海明,林雯,等.靶向 STAT3 小分子抑制剂在肝癌治疗中的研究进展[J].中国现代应用药学,2022,39(20):2669-2676.
- [16] HUANG L, ZHONG X, LI A, et al. Syntaxin6 contributes to hepatocellular carcinoma tumorigenesis via enhancing STAT3 phosphorylation[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1):197.
- [17] WANG B, LIU T, WU J C, et al. STAT 3 aggravates TGF- β 1-induced hepatic epithelial-to-mesenchymal transition and migration[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98:214-221.
- [18] XIONG Q, WU S, WANG J, et al. Hepatitis B virus promotes cancer cell migration by downregulating miR-340-5p expression to induce STAT3 overexpression[J]. Cell Biosci, 2017, 7:16.
- [19] 黄龙璋,余静,尚红娟,等.基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨银杏叶提取物对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(16):4014-4017.
- [20] CAO S, ZHOU Z, CHEN C, et al. Early identification of hepatocellular carcinoma patients at high-risk of recurrence using the ADV score: a multicenter retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1):240.

(收稿日期:2024-11-23 修回日期:2025-03-18)