

• 论 著 •

胃癌患者血清 miR-135 与 miR-601 水平变化及临床意义*

赵艳云¹, 赵淑颖¹, 宫向良¹, 于大中¹, 刘 征²

1. 河北省唐山市第三医院肿瘤科, 河北唐山 063100; 2. 河北省唐山市

人民医院检验科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨胃癌患者血清 miR-135 与 miR-601 水平变化及临床意义。方法 选择 2019—2020 年唐山市第三医院收治的 90 例胃癌患者作为观察组, 另选择同期 84 例体检健康者作为对照组, 检测并比较 2 组血清 miR-135、miR-601、糖类抗原 72-4(CA72-4)、糖类抗原 19-9(CA19-9)水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 对胃癌的早期诊断及预后评估效能。结果 观察组血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平高于对照组($P < 0.05$), 进展期胃癌患者血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平高于早期胃癌患者($P < 0.05$)。血清 miR-135、miR-601 水平与胃癌临床分期及肿瘤分化程度有关($P < 0.05$), 与年龄、性别、肿瘤最大径、组织学类型以及肿瘤位置无关($P > 0.05$)。ROC 曲线结果显示, miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 联合检测诊断早期胃癌的曲线下面积(AUC)为 0.961, 灵敏度为 0.872, 特异度为 0.835, 优于单独检测的 AUC(0.952、0.943、0.557、0.677)、灵敏度(0.820、0.845、0.799、0.812)和特异度(0.796、0.803、0.748、0.790); miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 联合检测评估胃癌预后的 AUC 为 0.953, 灵敏度为 0.890, 特异度为 0.843, 优于单独检测的 AUC(0.948、0.675、0.566、0.625)、灵敏度(0.834、0.825、0.785、0.811)和特异度(0.810、0.832、0.767、0.807)。结论 血清 miR-135 和 miR-601 水平在胃癌患者中明显升高, 二者联合 CA72-4、CA19-9 水平检测对胃癌的早期诊断和预后评估具有较高价值, 有望成为胃癌早期诊断和预后评估的新型血清标志物。

关键词:胃癌; miR-135; miR-601; 临床意义**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.011**中图分类号:**R735.2;R466.9**文章编号:**1673-4130(2022)01-0051-06**文献标志码:**A

Changes and clinical significance of the serum levels of miR-135
and miR-601 in patients with gastric cancer*

ZHAO Yanyun¹, ZHAO Shuying¹, GONG Xiangliang¹, YU Dazhong¹, LIU Zheng²

1. Department of Oncology, Tangshan Third Hospital, Tangshan, Hebei 063100, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Tangshan People's Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of the serum levels of miR-135 and miR-601 in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 90 patients with gastric cancer admitted to the Tangshan Third Hospital from 2019 to 2020 were selected as the observation group, and 84 people with healthy physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of miR-135, miR-601, carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) were detected and compared between the two groups, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate serum miR-135, miR-601, CA72-4 and CA19-9 efficacy for early diagnosis and prognostic evaluation of gastric cancer. **Results** The serum levels of miR-135, miR-601, CA72-4 and CA19-9 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of miR-135, miR-601, CA72-4 and CA19-9 in patients with advanced gastric cancer were higher than those in patients with early gastric cancer ($P < 0.05$). The serum levels of miR-135 and miR-601 were related to the clinical stage of gastric cancer and the degree of tumor differentiation ($P < 0.05$), but not related to age, gender, tumor maximum diameter,

* 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划(20181244)。

作者简介:赵艳云,男,主治医师,主要从事肿瘤外科方面的研究。

本文引用格式:赵艳云,赵淑颖,宫向良,等.胃癌患者血清 miR-135 与 miR-601 水平变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2022,43

histological type and tumor location ($P>0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of miR-135, miR-601, CA72-4 and CA19-9 in the diagnosis of early gastric cancer was 0.961, the sensitivity was 0.872, and the specificity was 0.835, which was better than the AUC (0.952, 0.943, 0.557, 0.677), sensitivity (0.820, 0.845, 0.799, 0.812) and specificity (0.796, 0.803, 0.748, 0.790) of the single detection. The AUC of miR-135, miR-601, CA72-4 and CA19-9 combined detection to assess the prognosis of gastric cancer was 0.953. The sensitivity was 0.890, and the specificity was 0.843, they were better than the AUC (0.948, 0.675, 0.566, 0.625), sensitivity (0.834, 0.825, 0.785, 0.811) and specificity (0.810, 0.832, 0.767, 0.807) of the single detection. **Conclusion** The serum levels of miR-135 and miR-601 significantly increase in patients with gastric cancer. The combination of the two combined with the levels of CA72-4 and CA19-9 is of high value for the early diagnosis and prognostic evaluation of gastric cancer, and they are expected to become new serum markers for early diagnosis and prognosis of gastric cancer evaluated.

Key words: gastric cancer; miR-135; miR-601; clinical significance

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和病死率,严重威胁人们的生命健康^[1]。据统计,2018 年全球新发胃癌患者超过 10 万例,其中死亡例数约为 7.8 万^[2]。目前,胃癌的治疗仍然以手术为主,但晚期胃癌的生存率普遍较低^[3],且胃癌术后复发转移已成为胃癌患者死亡的主要原因^[4]。病理活检是诊断胃癌的金标准,但也存在患者不耐受检查的弊端^[5]。血清标志物对于肿瘤的早期筛选具有微创、高效等优点,寻找可以用于胃癌患者早期诊断和预后评估的血清标志物具有重要的临床意义。糖类抗原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 19-9(CA19-9)是临床常用的肿瘤标志物^[5],但用于胃癌诊断的灵敏度和特异度较低^[6]。近年来研究发现,微小核糖核酸(miRNA)的表达水平与胃癌的发病密切相关^[7],有望成为诊断胃癌和评估胃癌预后的新型标志物。血清 miR-135 和 miR-601 作为 miRNA 家族中的重要成员,同时也是重要的癌基因,对于癌症的发生、发展具有十分重要的作用^[8-9],但目前将血清 miR-135 和 miR-601 用于评估胃癌预后的临床研究仍然较少。本研究通过研究血清 miR-135 和 miR-601 在胃癌中的表达特征,探讨其对胃癌的早期诊断和预后评估的价值,以期对胃癌患者的临床诊疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2019—2020 年唐山市第三医院收治的 90 例胃癌患者作为观察组,另选择同期 84 例体检健康者作为对照组。纳入标准:(1)患者均符合胃癌的诊断标准^[10],且经胃镜及组织病理检查确诊;(2)年龄 40~70 岁;(3)未接受抗肿瘤治疗;(4)预计生存时间>5 个月;(5)临床资料完整。排除标准:(1)消化道出血患者;(2)合并其他部位恶性肿瘤患者;(3)严重肝、肾、心、脑功能不全及结核、血液病患者;(4)近期参与过其他临床试验或经其他特殊治疗的患者;(5)中途退出或随访资料不全的受试者。观察组中男性 58 例(64.44%),女性 32 例(35.56%);平均年龄(59.18±6.35)岁;早期胃癌 36 例(40.00%),进展期胃癌 54 例(60.00%);发生淋巴

结转移 46 例(51.11%),未发生淋巴结转移 44 例(48.89%)。对照组中男性 49 例(58.33%),女性 35 例(41.67%);平均年龄(58.64±7.42)岁。2 组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经唐山市第三医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 观察组患者于入院次日晨,对照组于体检当日空腹抽取静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清置于-80℃冷存储备用。实时荧光定量聚合酶链反应(q-PCR)在美国 ABI 7500 q-PCR 仪上进行,PCR 试剂盒由日本 Takara 公司提供,反应体系为 20.00 μL,混合离心置入 q-PCR 仪,测定 2 组血清 miR-135 和 miR-601 水平。95℃变性 15 s,60℃复性 60 s,45 个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法($\Delta Ct = Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{U6}}$)测定血清 miR-135 和 miR-601 水平,试验重复 3 次,取均值。引物序列见表 1。通过罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪采用化学发光法测定 CA72-4 及 CA19-9 水平。

表 1 引物序列

引物名称	序列(5'-3')
miR-135 上游引物	ATGTACGCTACTGTGAGCTG
miR-135 下游引物	GTCAGCGAGTGAGCATAG
miR-601 上游引物	GATGACTGTATGACTCTCAG
miR-601 下游引物	AGTGTACTACATAGTACG

1.3 观察指标 比较观察组和对照组、早期胃癌组和进展期胃癌组血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平差异,分析 miR-135、miR-601 水平与临床病理特征的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 单独和联合检测在胃癌患者早期诊断及预后评估中的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用 t 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

采用 ROC 曲线分析血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 对胃癌患者早期诊断及预后评估的价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平比较 观察组血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-135	miR-601	CA72-4 ($\mu\text{g/L}$)	CA19-9 ($\mu\text{g/L}$)
观察组	90	4.82 $\pm$ 1.63	9.86 $\pm$ 2.79	30.58 $\pm$ 7.53	47.20 $\pm$ 10.96
对照组	84	2.41 $\pm$ 0.79	4.12 $\pm$ 1.28	3.40 $\pm$ 0.89	16.71 $\pm$ 6.47
<i>t</i>		12.537	17.631	33.990	22.520
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同时期胃癌血清 miR-135、miR-601、CA72-4、

表 4 血清 miR-135、miR-601 水平与胃癌患者临床病理特征的关系

病理特征	miR-135	<i>t/F</i>	<i>P</i>	miR-601	<i>t/F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)		4.367	0.054		7.210	0.210
<60	6.01 $\pm$ 1.32			9.49 $\pm$ 3.65		
≥ 60	6.98 $\pm$ 2.41			10.82 $\pm$ 3.74		
性别		6.110	0.087		9.248	0.230
男	6.47 $\pm$ 2.74			12.07 $\pm$ 3.61		
女	5.36 $\pm$ 2.50			11.19 $\pm$ 2.15		
肿瘤最大径(cm)		3.541	0.143		4.651	0.089
<4.5	7.10 $\pm$ 1.61			10.88 $\pm$ 2.62		
≥ 4.5	7.21 $\pm$ 2.99			11.53 $\pm$ 3.30		
临床分期		10.617	<0.001		11.324	<0.001
I~II 期	4.09 $\pm$ 0.98			7.95 $\pm$ 2.10		
III~IV 期	7.10 $\pm$ 3.02			13.83 $\pm$ 4.01		
肿瘤分化程度		2.648	<0.001		6.115	<0.001
高分化	4.15 $\pm$ 1.20			7.94 $\pm$ 1.50		
中分化	6.14 $\pm$ 1.02			11.68 $\pm$ 1.27		
低分化	7.21 $\pm$ 1.75			13.09 $\pm$ 1.55		
组织学类型		5.109	0.325		3.230	0.217
肠型	6.31 $\pm$ 1.77			12.91 $\pm$ 3.94		
弥漫型	6.24 $\pm$ 2.02			11.75 $\pm$ 3.01		
混合型	5.47 $\pm$ 2.19			10.98 $\pm$ 2.77		
肿瘤位置		8.243	0.340		12.501	0.548
胃窦	7.00 $\pm$ 2.55			12.52 $\pm$ 3.33		
贲门	6.34 $\pm$ 1.82			11.80 $\pm$ 3.09		
胃体	5.98 $\pm$ 2.53			10.21 $\pm$ 2.25		
混合	5.62 $\pm$ 1.99			9.83 $\pm$ 2.49		

CA19-9 水平比较 进展期胃癌患者血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 表达水平明显高于早期胃癌患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同时期胃癌血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-135	miR-601	CA72-4 ($\mu\text{g/L}$)	CA19-9 ($\mu\text{g/L}$)
早期胃癌	36	3.89 $\pm$ 1.14	7.32 $\pm$ 2.10	17.84 $\pm$ 4.83	34.75 $\pm$ 10.30
进展期胃癌	54	7.18 $\pm$ 2.05	12.40 $\pm$ 3.52	42.76 $\pm$ 10.07	62.16 $\pm$ 16.54
<i>t</i>		12.957	11.460	20.579	13.015
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 miR-135、miR-601 水平与胃癌患者临床病理特征的关系 血清 miR-135、miR-601 水平与胃癌临床分期及肿瘤分化程度有关($P < 0.05$),而与年龄、性别、肿瘤最大径、组织学类型以及肿瘤位置无关($P > 0.05$),见表 4。

2.4 血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 单独

及联合检测对早期胃癌的诊断效能 ROC 曲线结果

显示, miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 单独检测诊断早期胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.952、0.943、0.557、0.677, 当该 4 项指标的最佳临界值分别为 3.28、6.79、17.13 ng/mL、34.67 ng/mL 时, 其灵敏度分别为 0.820、0.845、0.799、0.812, 特异度分别为 0.796、0.803、0.748、0.790; 4 项指标联合检测诊断早期胃癌的 AUC 为 0.961, 灵敏度为 0.872, 特异度为 0.835。见图 1。

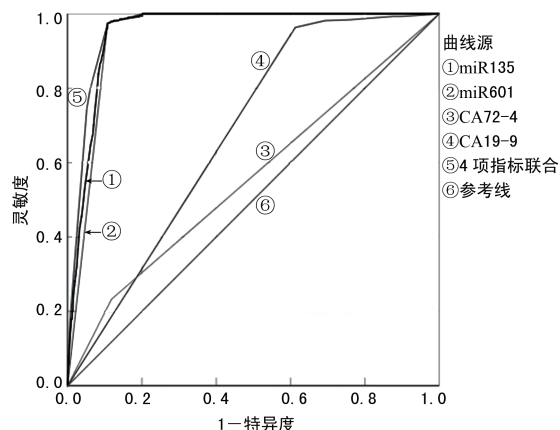


图 1 血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 诊断早期胃癌的 ROC 曲线

2.5 血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 单独及联合检测对胃癌预后的评估价值 ROC 曲线结果显示, miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 单独检测评估胃癌预后的 AUC 分别为 0.948、0.675、0.566、0.625, 当该 4 项指标的最佳临界值分别为 3.37、6.82、18.48 ng/mL、35.41 ng/mL 时, 其灵敏度分别为 0.834、0.825、0.785、0.811, 特异度分别为 0.810、0.832、0.767、0.807。4 项指标联合检测评估胃癌预后的 AUC 为 0.953, 灵敏度为 0.890, 特异度为 0.843。见图 2。

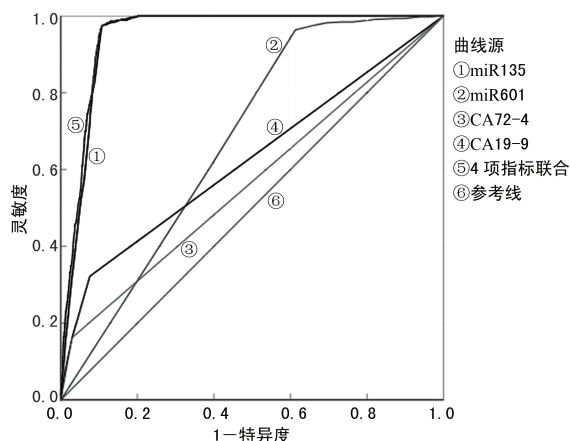


图 2 血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 评估胃癌预后的 ROC 曲线

3 讨 论

胃癌是临床最常见的消化系统恶性肿瘤^[11], 其发病率逐年升高, 且预后较差^[12]。因此, 胃癌的有效筛查、及早诊断及预后评估工作十分重要^[13]。其中, 血

清肿瘤标志物的无创筛查方式备受临床关注。CA72-4 和 CA19-9 是糖链蛋白家族成员^[14], 同时也是临床常见诊断胃癌的肿瘤标志物, 对于胃癌患者的早期筛查具有一定参考价值。CA72-4 是高相对分子质量的一种黏蛋白, 通常在肿瘤组织中呈高表达趋势^[15]。而 CA19-9 作为一种糖类抗原, 是肿瘤广谱标志物, 近年来也常被用于胃癌的诊断及预后评估^[16]。但由于单一肿瘤标志物对于诊断胃癌和预后评估的灵敏度和特异度较低, 限制了其临床应用推广^[17-18], 在此基础上, 探索新型血清标志物以预测胃癌进展并辅助靶向治疗渐成热点^[3]。

miRNA 属于内源性非编码单链 RNA, 具有组织特异性和时间性^[19-20], 作为新的癌基因与胃癌的发病密切相关^[21]。miRNA 主要通过调控靶基因的表达参与细胞的增殖、生长和分化^[22], 对于癌症的诊断和治疗均具有重要的参考价值。血清 miR-135 和 miR-601 是 miRNA 家族中的重要成员, 对于癌症判断及预后评估具有重要的意义。研究表明, 血清 miR-135 和 miR-601 在胃癌^[6]、乳腺癌^[23]、肺癌^[24]、宫颈癌^[25]等多种癌症中均呈现出高表达, 且与肿瘤的临床分期、淋巴结转移以及分化程度等密切相关^[26]。有学者指出, 血清 miR-135 和 miR-601 的异常表达, 将有望成为癌症诊断及预后评估的重要指标^[27]。

本研究结果显示, 观察组血清 miR-135、miR-601、CA72-4 和 CA19-9 水平较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 提示血清 miR-135、miR-601、CA72-4 和 CA19-9 在胃癌患者中呈现高表达趋势; 而进展期胃癌患者血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 水平较早期胃癌明显升高 ($P < 0.05$), 提示血清 miR-135、miR-601、CA72-4 和 CA19-9 随着胃癌的发展, 其血清水平均逐渐升高。于伟等^[28]研究指出, 血清 miR-135 和 miR-601 水平与胃癌的发生呈正相关, 该结论与本研究结果相一致。

本研究 ROC 曲线结果显示, 血清 miR-135、miR-601、CA72-4、CA19-9 联合检测诊断早期胃癌的 AUC (0.961)、灵敏度 (0.872)、特异度 (0.835) 均高于 4 项单独检测, 提示 4 项指标联合检测对早期胃癌具有较高的诊断价值。有研究报道, 血清 miR-135 水平在胃癌患者中呈升高趋势, 且与 CA19-9 密切相关, 对于早期胃癌具有较高的诊断价值^[29], 该结论与本研究结果大致相同; 本研究结果还显示, 4 项指标联合检测评估胃癌预后的 AUC (0.953)、灵敏度 (0.890)、特异度 (0.843) 均高于 4 项指标单独检测, 提示 4 项指标联合检测对于评估胃癌预后具有重要的临床价值。有研究指出, 血清 miR-601 水平在胃癌患者中升高, 其水平升高能反映胃癌的病理进展, 对于胃癌患者的预后具有重要的预测价值^[30], 该结论与本项研究结果具有相似之处。

本研究结果还发现, 血清 miR-135 和 miR-601 水

平与临床分期及肿瘤分化程度有关($P < 0.05$),这与李利义等^[31]、吴朝旭等^[32]的结论相似。在本研究中,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期的胃癌患者血清 miR-135 和 miR-601 水平高于Ⅰ~Ⅱ期($P < 0.05$);肿瘤分化程度低水平的胃癌患者血清 miR-135 和 miR-601 水平越高,提示临床分期为Ⅲ~Ⅳ期,肿瘤分化程度为中、低水平的胃癌患者应给予足够的临床重视,及早诊治,以改善预后。

由于研究时间短、样本量较小、单中心研究等条件的限制,导致了本研究结果可能存在一定程度的偏差。本课题组接下来将通过长期、大样本、多中心的临床数据来对本研究结果进行进一步的验证和完善。

综上所述,血清 miR-135 和 miR-601 水平在胃癌患者中明显升高,二者联合 CA72-4、CA19-9 水平检测对胃癌的早期诊断和预后评估具有较高价值,有望成为胃癌早期诊断和预后评估的新型血清标志物。

参考文献

- [1] LI W T, LI Q, WEI L Q, et al. Rosmarinic acid analogue-11 induces apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells via the epidermal growth factor receptor (EGFR)/Akt/nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2019, 25(1): 63-75.
- [2] ZHAO Q, CAO L, GUAN L, et al. Immunotherapy for gastric cancer: dilemmas and prospect[J]. Brief Funct Genomics, 2019, 18(2): 107-112.
- [3] 车楠, 齐文博, 杨昭婷, 等. B7-H4 表达对胃癌患者预后的影响及机制[J]. 解放军医学杂志 2021, 46(2): 122-128.
- [4] KANDA M, SHIMIZU D, TANAKA H, et al. Significance of SYT8 for the detection, prediction, and treatment of peritoneal metastasis from gastric cancer[J]. Ann Surg, 2018, 267(3): 495-503.
- [5] 杜记涛, 曹建, 赵稳, 等. 血清 miR-135、miR-601、CA72-4 及 CA19-9 的表达水平与胃癌诊断的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 111-114.
- [6] 田雯, 陈珑, 马艳华, 等. 血清 miR-135 及 miR-601 在胃癌患者中的表达及其诊断价值[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(8): 593-598.
- [7] 杜昕, 曲泽, 赵选忠, 等. miRNA-126 和 K-Ras 及 MMP-7 在胃癌中的表达及其相关性分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(1): 23-27.
- [8] ZHANG X Z, MAO H L, ZHANG S J, et al. LncRNA PCAT18 inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells through miR-135b suppression to promote CLDN11 expression[J]. Life Sci, 2020, 249(15): 478-482.
- [9] DU H, WANG X, DONG R, et al. MiR-601 inhibits proliferation, migration and invasion of prostate cancer stem cells by targeting KRT5 to inactivate the Wnt signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(12): 4361-4379.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8): 29-36.
- [11] 汪彬. 胃癌术后患者采取五水头孢唑林钠联合奥硝唑预防感染的安全性和有效性分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(3): 108-110.
- [12] 敖栋基, 明艳, 刘奇, 等. 预后指数模型评价分化型胃癌根治术后辅助性化疗的应用价值研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(2): 254-258.
- [13] 唐丹, 曾淑. 血清 DKK1、TK1、PG 联合检测在胃癌诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11): 1765-1769.
- [14] 王华忠. CA19-9、CEA、CA72-4 与胃癌患者患病关系研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(12): 999-1000.
- [15] 董晓微, 崔学强, 张俊华, 等. 血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 联合检测对胃癌的诊断及预后价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(17): 2185-2188.
- [16] 江冬莲, 曹仕琼, 江燕莉, 等. 华蟾素胶囊联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌临床疗效及对患者免疫状态和血清 CEA、CA19-9、MMP-14 水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(9): 778-782.
- [17] 秦瑞峰, 张佳, 霍浩然, 等. 腹腔镜胃癌切除术后检测血清 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(12): 987-989.
- [18] 杨丽萍, 田家强. 肿瘤标志物 CA19-9、AFP、CEA 及 CA72-4 联合诊断老年消化系统恶性肿瘤的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16): 2026-2029.
- [19] ZHAO X, HOU Y X, TUO Z Z, et al. Application values of miR-194 and miR-29 in the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4179-4184.
- [20] WANG J, LIU Y, SUN W, et al. Plasma exosomes as novel biomarker for the early diagnosis of gastric cancer[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(4): 805-812.
- [21] IRMAK-YAZICIOGLU M B. Mechanisms of microRNA deregulation and microRNA targets in gastric cancer[J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(3): 136-139.
- [22] NEDAEINIA R, MANIAN M, JAZAYERI M H, et al. Circulating exosomes and exosomal microRNAs as biomarkers in gastrointestinal cancer[J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(2): 48-56.
- [23] LV Z D, XIN H N, YANG Z C, et al. MiR-135b promotes proliferation and metastasis by targeting APC in triple-negative breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10819-10826.
- [24] 骆曼, 李灵毅. miR-601 靶向调控 MMP-17 抑制非小细胞肺癌的迁移和侵袭[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(1): 37-41.
- [25] 王亦如, 杜二球. 宫颈癌组织中 miR-365、miR-135a-5p 及 STAT3 的表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(8): 1065-1070.
- [26] 刘小娟, 孙科. miR-135b-5p 靶向 KLF4 基因调控胃癌 SGC-7901 细胞生物学行为的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(6): 614-619.

(下转第 60 页)

本研究还发现, FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测的 AUC、灵敏度和特异度均高于单独检测诊断的 AUC、灵敏度和特异度($P < 0.05$), 说明联合检测可提高对 CIN 的诊断效能。但本研究样本量有限, 对于 CIN 患者的临床诊断具有一定的局限性, 有待在今后的研究中改善。

综上所述, FRD、HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 联合检测对 CIN 具有较高的诊断效能, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [2] 王宇, 宋淑芳, 刘凤. 我国宫颈癌流行病学特征和发病高危因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1207-1209.
- [3] 谭先杰. 宫颈癌的筛查和癌前病变的处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(9): 11-13.
- [4] ZHAO C Q, 毛瑛玉. 美国最新子宫颈癌筛查异常女性的临床处理指南介绍[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1): 73-77.
- [5] World Health Organization. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ; cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization[S]. Geneva, World Health Organization; 2014.
- [6] DE OLIVEIRA C M, LEVI J E. The biological impact of genomic diversity in cervical cancer development[J]. Acta Cytol, 2016, 60(6): 513-517.
- [7] KANG W D, JU U C, KIM S M. A human papilloma virus (HPV)-16 or HPV-18 genotype is a reliable predictor of residual disease in a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia 3[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(1): e2.
- [8] 周宇涵, 樊伍峰, 董金菊, 等. 宫颈鳞状细胞癌预测指标的模型建立与分析[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(14): 2289-2293.
- [9] LU M H, HU L Y, DU X X, et al. An special epithelial staining agents: folic acid receptor-mediated diagnosis (FRD) effectively and conveniently screen patients with cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 7830-7836.
- [10] 陈昕, 胡敏, 徐珍珍, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈疾病筛查中的结果分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6269-6271, 6279.
- [11] 苏敏君, 袁爱萍, 余春英, 等. FRD 特殊染色技术在宫颈病变检查中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1538-1540.
- [12] 王皓洁, 王君, 宋菁华, 等. 宫颈特殊染色法在宫颈病变筛查中价值的研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 835-837.
- [13] MITTAL S, BASU P, MUWONGE R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline: a population-based cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(8): 1850-1859.
- [14] WALKER H, BURRELL M, FLATLEY J, et al. A metabolite profiling method for diagnosis of precancerous cervical lesions and HPV persistence[J]. Bioanalysis, 2017, 9(8): 601-608.
- [15] 王红蕾. 人乳头瘤病毒(HPV)检查和宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)联合阴道镜在筛查宫颈癌前病变中的应用价值[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(2): 143-144.
- [16] 裴雪梅. 高危型 HPV 定量检测在宫颈上皮内瘤变术后随访中的临床价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 20(6): 74-75.
- [17] 乌云. 不同方法对宫颈上皮内瘤样病变Ⅲ级和宫颈癌的诊断价值对比[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(12): 2060-2062.
- [18] (收稿日期: 2021-04-29 修回日期: 2021-08-22)
- [19] (上接第 55 页)
- [20] YANG Y, IAHAK GABRA M B, HANSE E A, et al. MiR-135 suppresses glycolysis and promotes pancreatic cancer cell adaptation to metabolic stress by targeting phosphofructokinase-1[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 809.
- [21] 于伟, 赵娜. PG I、PG II、CEA、CA242、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2017-2019.
- [22] YIN L, XU G, ZHU Y, et al. Expression of miR-23a and miR-135 and tumor markers in gastric cancer patients and the significance in diagnosis[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 5853-5858.
- [23] MIN C, ZHANG A, QIN J. Increased expression of miR-601 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2019, 14(1): 107.
- [24] 李利义, 涂富洋, 尤孙武, 等. EGFL6 在胃癌中的表达及其与预后的关系[J]. 温州医科大学学报, 2021, 51(1): 45-48.
- [25] 吴朝旭, 王寅, 栗泉杰, 等. 基于 SEER 数据库的老年晚期胃癌预后因素分析[J/OL]. 重庆医科大学学报, (2021-01-06)[2021-02-20]. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.002733>.
- [26] (收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-10-20)