

mass spectrum of *Staphylococcus aureus* identifies mutations that allow differentiation of the main clonal lineages [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(6):1809-1817.

[15] 徐建民, 蒋虔, 杨哲, 等. MALDI-TOF MS 用于耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌同源性分析的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(21):2580-2583.

[16] GUDUCUOGLU H, GURSOY N C, YAKUPOGULLARI Y, et al. Hospital outbreak of a colistin-resistant, NDM-1-and OXA-48-producing *klebsiella pneumoniae*; high mortality from pandrug resistance[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(7):966-972.

[17] NORDMANN P, CUZON G, NAAS T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbap-enemase-producing bacteria [J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(4):228-236.

[18] GUPTA N, LIMBAGO B M, PATEL J B, et al. Carbap-enem-resistant *Enterobacteriaceae*; epidemiology and prevention[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(1):60-67.

[19] ZHANG Y, WANG Q, YIN Y, et al. Epidemiology of carbap-enem-resistant *Enterobacteriaceae* infections; report from the China CRE Network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2):e01882-17.

[20] WANG Q, ZHANG Y, YAO X, et al. Risk factors and clinical outcomes for carbap-enem-resistant *Enterobacteriaceae* nosocomial infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(10):1679-1689.

(收稿日期:2021-10-19 修回日期:2022-01-21)

• 短篇论著 •

SEMA3B-AS1 在食管鳞状细胞癌中的诊断价值*

毛逸琪¹, 刘 硕¹, 李晓宁¹, 宁云云¹, 史露宾¹, 李世宝^{1,2△}

1. 徐州医科大学医学技术学院, 江苏徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏徐州 221000

摘要:目的 探讨 SEMA3B-AS1 在食管鳞状细胞癌鉴别诊断中的价值及其临床意义。方法 收集 2018 年 9 月至 2019 年 6 月徐州医科大学附属医院入院确诊的 42 例食管鳞状细胞癌和 31 例食管良性疾病患者的血清标本。使用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测食管鳞状细胞癌和食管良性疾病患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平, 分析其与患者临床病理参数的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SEMA3B-AS1 在食管鳞状细胞癌的鉴别诊断价值。结果 食管鳞状细胞癌患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平明显高于食管良性疾病患者($P<0.05$); 血清 SEMA3B-AS1 鉴别食管鳞状细胞癌和食管良性疾病的曲线下面积为 0.899(95%CI 0.832~0.967, $P<0.001$), 灵敏度为 76.47%, 特异度为 93.55%。高表达组与低表达组肿瘤最大径、淋巴结转移情况比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 SEMA3B-AS1 是一项潜在的鉴别食管鳞状细胞癌与食管良性疾病患者的标志物, 血清 SEMA3B-AS1 对食管鳞状细胞癌的鉴别诊断具有较高的临床价值。

关键词: SEMA3B-AS1; 食管鳞状细胞癌; 食管良性疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.024

文章编号: 1673-4130(2022)10-1268-04

中图法分类号: R735.1

文献标志码: A

我国是食管癌高发国家, 食管鳞状细胞癌病例占比达 90% 以上^[1-2]。食管癌常见病理类型为食管腺癌和食管鳞状细胞癌。食管鳞状细胞癌患者的总体 5 年生存率在 15%~25%, 但早期诊断其 5 年生存率为 90% 以上^[3-4]。癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)等可作为食管癌的诊断和预后标志物, 但其灵敏度和特异度较低^[5], 而内窥镜具有侵袭性等特点限制了其作为食管癌早期筛查的工具^[6]。因此, 临床需求一种灵敏且易获得的诊断标志物。长链非编码 RNA(lncRNA)是一类非编码 RNA, 长度大于 200 个核苷酸, 不具有保守的阅读框, 因此没有编码蛋白质的能力^[7]。有研究证明, lncRNA 参与调控多种生物

过程, 包括增殖、分化、发育、代谢改变和信号转导等^[8-9]。lncRNA 与许多恶性肿瘤有密切关系^[10-12], SEMA3B-AS1 作为一种 lncRNA, 被证实多种癌症中异常表达, 包括贲门癌、肝细胞癌及食管癌等, 且在食管癌组织与细胞中低表达^[13-15]。本研究旨在通过分析食管鳞状细胞癌与食管良性疾病中血清 SEMA3B-AS1 表达水平的差异, 评估血清 SEMA3B-AS1 在食管鳞状细胞癌的鉴别诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 9 月至 2019 年 6 月徐州医科大学附属医院入院确诊的 42 例食管鳞状细胞

* 基金项目: 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划重点项目(201910313022Z)。

△ 通信作者, E-mail: sdjnshlb@xzhmu.edu.cn。

癌和 31 例食管良性疾病患者的血清标本。其中食管鳞状细胞癌患者 42 例,男 34 例,女 8 例,年龄 50~79 岁,平均(66.5±7.1)岁。纳入标准:(1)经组织病理活检证实为食管鳞状细胞癌;(2)纳入本研究前未经手术、放疗、化疗等任何治疗方式;(3)临床病理资料完整。排除标准:(1)合并其他肿瘤;(2)患有严重心、肺、肾、神经系统等疾病;(3)患有严重精神疾病。食管良性疾病患者包括食管良性肿瘤、食管炎、食管溃疡患者共 31 例,男 22 例,女 9 例,年龄 49~65 岁,平均(58.2±6.9)岁,食管良性疾病患者纳入本研究前未经任何治疗。本研究中所有患者均知情同意并签署知情同意书,且本研究获得徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 RNA 提取与实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)。将置于-80℃冰箱的血清标本溶解,移取 200 μL 血清标本于无核酶离心管中,采用 Trizol Universal 总 RAN 提取试剂按说明书步骤提取血清总 RNA,测量吸光度。使用反转录试剂盒将 2 μL 总 RNA 反转录成 cDNA,实验条件为:42℃ 15 min,85℃ 5 s。得到的 cDNA 标本放置于-20℃冰箱备用。使用 ABI7500PCR 仪进行 qPCR 检测,反应体系:2 μL cDNA 标本为模板,20 μL 总反应体系。反应条件:95℃ 孵育 10 min,95℃ 15 s,59℃ 30 s,72℃ 30 s,共 50 个循环。该反应以 β-actin 为内参基因,每个标本设立 3 个复孔。结果以循环阈值(Ct 值)表示,SEMA3B-AS1 的相对表达水平以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。SEMA3B-AS1 的上游引物:5'-AAACCCAGAGC-CGAAACTGA-3';SEMA3B-AS1 的下游引物:5'-CTCAAGCCCTGGTATATTCACT-3'。β-actin 的上游引物:5'-TCCTCTCCCAAGTCCACACA-3';β-actin 的下游引物:5'-GCACGAAGGCTCATCAT-TCA-3'。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用独立样本的非参数检验(Mann-Whitney U 秩和检验)。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SEMA3B-AS1 鉴别诊断食管鳞状细胞癌与食管良性疾病的临床价值,并计算曲线下面积、95%置信区间(CI),取 ROC 曲线上的最大正确指数(灵敏度+特异度-1)为最佳临界值,得到相应灵敏度与特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 食管鳞状细胞癌及食管良性疾病患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平比较 食管鳞状细胞癌患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平为 12.09(5.91, 35.84),明显高于食管良性疾病患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平[1.20(0.51, 1.69)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清 SEMA3B-AS1 鉴别食管鳞状细胞癌与食管良性疾病的效能 ROC 曲线结果表示,血清 SEMA3B-AS1 可作为鉴别食管鳞状细胞癌与食管良性疾病的良 好 指 标。血 清 SEMA3B-AS1 鉴别食管鳞状细胞癌和食管良性疾病的曲线下面积为 0.899(95% CI 0.832~0.967, $P<0.001$),灵敏度为 76.47%,特异度为 93.55%,见图 1。

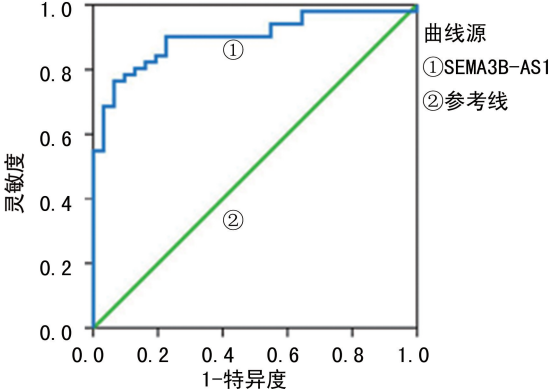


图 1 血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平鉴别食管鳞状细胞癌与食管良性疾病的 ROC 曲线

2.3 食管鳞状细胞癌患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平与临床病理参数的关系 以血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平的中位数(12.09)为分界,将食管鳞状细胞癌患者分为高表达组(SEMA3B-AS1 > 12.09)23 例和低表达组(SEMA3B-AS1 ≤ 12.09)19 例。高表达组与低表达组肿瘤最大径、淋巴结转移情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。高表达组与低表达组年龄、性别、TNM 分期、神经侵犯、分化程度情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 食管鳞状细胞癌血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平与临床病理参数的关系[n(%)]

临床特征	n	高表达组 (n=23)	低表达组 (n=19)	χ^2	P
年龄(岁)				2.041	0.153
<60	16	11(47.82)	5(26.31)		
≥60	26	12(52.18)	14(73.69)		
性别				1.189	0.276
男	34	20(86.96)	14(73.68)		
女	8	3(13.04)	5(26.32)		
TNM 分期				0.492	0.483
T1 期+T2 期	9	4(17.39)	5(26.32)		
T3 期+T4 期	33	19(82.61)	14(73.68)		
肿瘤最大径(cm)				4.375	0.036
<5 cm	29	19(82.61)	10(52.63)		
≥5 cm	13	4(17.39)	9(47.37)		
淋巴结转移				4.369	0.037
是	17	6(42.86)	11(39.29)		
否	25	8(57.14)	17(60.71)		

续表 1 食管鳞状细胞癌血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平
与临床病理参数的关系[n(%)]

临床特征	n	高表达组 (n=23)	低表达组 (n=19)	χ^2	P
神经侵犯				0.64	0.801
是	19	10(43.48)	9(47.37)		
否	23	13(56.52)	10(52.63)		
分化程度				0.137	0.711
高分化	19	11(47.83)	8(42.11)		
中、低分化	23	12(52.17)	11(57.89)		

3 讨 论

lncRNA 是近些年用于肿瘤早期诊断的新型标志物。有研究证明, lncRNA 通过多种机制参与基因调控, 包括潜在干扰 DNA 甲基化网络、与 miRNA 的相互作用等^[16]。有研究报道, lncRNA 与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等生理活动密切相关^[17-19]。

SEMA3B-AS1 已被证实在多种生物学活动中起作用。ZHANG 等^[20]研究发现, SEMA3B-AS1 可明显抑制人间充质干细胞的增殖, 同时减少成骨细胞分化, 从而显著改变成骨过程。ZHONG 等^[14]研究证实, SEMA3B-AS1 表达水平在肝细胞癌组织中相较于非癌组织明显下调; 此外, miR-718 可能介导 lncRNA SEMA3B-AS1 与 PTEN 之间的间接相互作用, 提示了 SEMA3B-AS1 可能参与肝细胞癌的进程。GUO 等^[13]报道显示, SEMA3B-AS1 及 SEMA3B、miR-6872-5p 共同抑制贲门腺癌, 表明 3 者可以充当肿瘤抑制因子, 并可以作为抗肿瘤治疗的潜在靶点。LI 等^[21]获得了由 SEMA3B-AS1 及另外 11 种乳腺癌相关 lncRNA 组成的预后风险模型, 且此模型被进一步验证为乳腺癌患者的一种新的独立预后因素。

目前有关食管鳞状细胞癌 SEMA3B-AS1 表达水平与其临床价值的报道较少。DONG 等^[15]研究发现, SEMA3B-AS1 在食管癌细胞和食管鳞状细胞癌组织中表达水平降低, 且其表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移相关, 且该研究进一步验证了超甲基化抑制 SEMA3B 和 SEMA3B-AS1 的转录, 促进食管鳞状细胞癌的发展。本研究结果显示, 食管鳞状细胞癌患者血清 SEMA3B-AS1 相对表达水平高于食管良性疾病患者, 且与其肿瘤最大径、淋巴结转移密切相关。本研究结果显示, 血清 SEMA3B-AS1 鉴别食管鳞状细胞癌和食管良性疾病 的曲线下面积为 0.899(95% CI 0.832~0.967, $P<0.001$), 灵敏度为 76.47%, 特异度为 93.55%。这些结果提示 SEMA3B-AS1 是一项潜在的鉴别食管鳞状细胞癌与食管良性疾病患者的标志物。血清 SEMA3B-AS1 对食管鳞状细胞癌的鉴别诊断具有较高的临床价值。

参考文献

[1] WANG W T, GUO C Q, CUI G H, et al. Correlation of plasma miR-21 and miR-93 with radiotherapy and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(37):5604-5618.

[2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.

[3] PENNATHUR A, GIBSON M K, JOBE B A, et al. Oesophageal carcinoma [J]. Lancet, 2013, 381(9864):400-412.

[4] BIRD-LIEBERMAN E L, FITZGERALD R C. Early diagnosis of oesophageal cancer [J]. Br J Cancer, 2009, 101(1):1-6.

[5] YANG Y, HUANG X, ZHOU L, et al. Clinical use of tumor biomarkers in prediction for prognosis and chemotherapeutic effect in esophageal squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):526.

[6] LAO-SIRIEIX P, FITZGERALD R C. Screening for oesophageal cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(5):278-287.

[7] GUTTMAN M, RINN J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. Nature, 2012, 482(7385):339-346.

[8] DINESCU S, IGNAT S, LAZAR A D, et al. Epitranscriptomic signatures in lncRNAs and their possible roles in cancer [J]. Genes (Basel), 2019, 10(1):52.

[9] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells [J]. Nature, 2012, 489(7414):101-108.

[10] LIU J Q, DENG M, XUE N N, et al. LncRNA KLF3-AS1 suppresses cell migration and invasion in ESCC by impairing miR-185-5p-Targeted KLF3 inhibition [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 20(1):231-241.

[11] LI Z, QIN X, BIAN W, et al. Exosomal lncRNA ZFAS1 regulates esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation, invasion, migration and apoptosis via microRNA-124/STAT3 axis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):477.

[12] REN P, ZHANG H, CHANG L, et al. LncRNA NR2F1-AS1 promotes proliferation and metastasis of ESCC cells via regulating EMT [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(7):3686-3693.

[13] GUO W, LIANG X, LIU L, et al. MiR-6872 host gene SEMA3B and its antisense lncRNA SEMA3B-AS1 function synergistically to suppress gastric cardia adenocarcinoma progression [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(4):705-722.

[14] ZHONG Y, LI Y, SONG T, et al. MiR-718 mediates the indirect interaction between lncRNA SEMA3B-AS1 and PTEN to regulate the proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. Physiol Genomics, 2019, 51(10):500-505.

[15] DONG Z, LIANG X, WU X, et al. Promoter hypermethylation-mediated downregulation of tumor suppressor gene SE-

MA3B and lncRNA SEMA3B-AS1 correlates with progression and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(3): 225-241.

[16] LI J, MENG H, BAI Y, et al. Regulation of lncRNA and its role in cancer metastasis[J]. Oncol Res, 2016, 23(5): 205-217.

[17] CAO H L, LIU Z J, HUANG P L, et al. lncRNA-RMRP promotes proliferation, migration and invasion of bladder cancer via miR-206 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 1012-1021.

[18] ZHANG Y X, YUAN J, GAO Z M, et al. LncRNA TUC338 promotes invasion of lung cancer by activating MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 443-449.

[19] CHEN J, HUANG X, WANG W, et al. LncRNA CD-KN2BAS predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and promotes metastasis via the miR-153-5p/ARHGAP18 signaling axis [J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(11): 3371-3381.

[20] ZHANG C, ZHU Y, LIU Y, et al. SEMA3B-AS1-inhibited osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells revealed by quantitative proteomics analysis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2491-2499.

[21] LI X, LI Y, YU X, et al. Identification and validation of stemness-related lncRNA prognostic signature for breast cancer [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 331.

(收稿日期: 2021-11-25 修回日期: 2022-03-19)

• 短篇论著 •

血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 在乳腺癌患者中的表达及对预后的预测价值*

高晓培¹, 任冠颖^{2△}, 高飞¹, 郝帅³, 洪丹², 杨琳²

1. 河北省保定市第一中心医院放疗科, 河北保定 071000; 2. 河北大学附属医院肿瘤内科, 河北保定 071000; 3. 河北大学附属医院放疗科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨血清转脂蛋白 (FABP4)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、白细胞介素-22 (IL-22) 在乳腺癌患者中的表达及对预后的预测价值。方法 选取 2017 年 11 月至 2018 年 2 月于保定市第一中心医院经病理检查确诊的 40 例乳腺癌患者为观察组, 30 例经病理检查确诊为乳腺良性病变患者为良性组, 20 例健康体检合格的同龄女性为对照组。检测 3 组血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平, 分析乳腺癌患者不同病理特征对其血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平的影响, 随访 1 年, 统计乳腺癌患者复发情况, 并分析血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 在预测乳腺癌复发中的价值。结果 观察组、良性组及对照组血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中观察组及良性组患者血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 且观察组血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平均高于良性组 ($P < 0.05$)。乳腺癌患者血清 FABP4、RBP4 水平与肿瘤最大径及淋巴结转移有关 ($P < 0.05$), IL-22 水平与肿瘤最大径、淋巴结转移、病理分级有关 ($P < 0.05$)。随访 1 年, 预后不良组乳腺癌患者血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平均高于预后良好组 ($P < 0.05$)。血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 单独预测乳腺癌患者复发时, IL-22 的预测效能最高, 曲线下面积 (AUC) 为 0.828, 而 3 种指标联合检测能提高预测效能, 联合检测的 AUC 为 0.909, 95% CI 0.813~1.000。结论 乳腺癌患者血清 FABP4、RBP4 及 IL-22 水平异常升高, 且与肿瘤最大径及淋巴结转移有关, 三者联合应用可有效预测乳腺癌复发。

关键词:血清转脂蛋白 4; 视黄醇结合蛋白 4; 白细胞介素-22; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.025 **中图法分类号:**R737.9

文章编号:1673-4130(2022)10-1271-05 **文献标志码:**A

乳腺癌是世界上发病率最高的女性恶性肿瘤, 是威胁女性生命健康的主要杀手, 乳腺癌治疗手段多样, 主要包括乳腺癌根治术、化疗、放疗、靶向治疗等, 但经治疗后, 依旧有较多患者出现肿瘤复发。准确预测乳腺癌患者治疗后复发的风险, 在乳腺癌临床治疗中具有重要的意义。血清学指标具有检测方便, 价格低廉的优势, 检测乳腺癌特异性血清标志物能够动态观察乳腺癌患者病情变化, 预测其发展趋势, 在乳腺癌预后评估中具有良好应用价值^[1-2]。血清转脂蛋白 4 (FABP4) 是一种低分子量脂蛋白, 能调控脂类生成及降解, 参与细胞内脂肪酸转运与代谢, 也是脂肪细胞终末分化的标志物^[3], 周兰等^[4]研究发现, FABP4 在乳腺浸润性导管癌中的表达水平与其淋巴结转移及肿瘤大小有关, 提示 FABP4 可能与乳腺癌

* 基金项目: 河北省保定市科技支撑计划项目 (17ZF211)。
△ 通信作者, E-mail: renguanying1982@126.com。