

• 论 著 •

circMRPS35 和 KAT7 在胃癌组织中的表达及预后评估价值*

黄灿坡, 王琳, 林建泉, 王建锋, 张诚华[△]

中国人民解放军联勤保障部队第 910 医院普外科, 福建泉州 362000

摘要:目的 研究环状 RNA MRPS35(circMRPS35)及赖氨酸乙酰转移酶 7(KAT7)在胃癌组织中的表达及预后评估价值。方法 选取 2016 年 2 月至 2019 年 2 月该院诊治的 88 例胃癌患者为研究对象。应用实时荧光定量 PCR 检测胃癌组织及癌旁组织中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平。采用免疫组织化学法检测胃癌组织和癌旁组织中 KAT7 蛋白表达情况。采用 Pearson 相关分析 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平的相关性。分析胃癌组织中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平与患者临床病理参数的关系。采用 Kaplan-Meier 检验分析 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平对胃癌患者生存情况的影响。采用单因素及多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后的影响因素。结果 与癌旁组织相比,胃癌组织中 circMRPS35 表达水平明显降低($P < 0.05$),KAT7 mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$)。胃癌组织中 circMRPS35 表达水平与 KAT7 mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.504, P < 0.001$)。胃癌组织中 KAT7 蛋白阳性率为 70.5%(62/88),明显高于癌旁组织的 13.6%(12/88),差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同 TNM 分期患者胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。circMRPS35 低表达组患者 3 年总体生存率为 50.0%,明显低于高表达组患者的 88.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。KAT7 mRNA 高表达组患者 3 年总体生存率为 48.8%,明显低于低表达组患者的 88.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组织中 circMRPS35 低表达、KAT7 mRNA 高表达、TNM 分期为Ⅲ期是胃癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 胃癌组织中 circMRPS35 表达水平降低,KAT7 mRNA 表达水平及蛋白阳性率升高。circMRPS35、KAT7 可作为胃癌预后评估的潜在标志物。

关键词:胃癌; 环状 RNA MRPS35; 赖氨酸乙酰转移酶 7; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.007 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2022)23-2846-06

文献标志码:A

Expression and prognosis evaluation value of circMRPS35 and KAT7 in gastric cancer tissues*

HUANG Canpo, WANG Lin, LIN Jianquan, WANG Jianfeng, ZHANG Chenghua[△]

Department of General surgery, The 910 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and prognosis evaluation value of circular RNA MRPS35 (circMRPS35) and lysine acetyltransferase 7 (KAT7) in gastric cancer. **Methods** A total of 88 gastric cancer patients diagnosed and treated in the hospital from February 2016 to February 2019 were selected as the research objects. The expression levels of circMRPS35 and KAT7 mRNA in gastric cancer and adjacent tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The expression of KAT7 protein in gastric cancer and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry method. Pearson correlation was used to analyze the correlation between circMRPS35 and KAT7 mRNA expression levels. The relationship between circMRPS35, KAT7 mRNA expression levels in gastric cancer tissues and clinicopathological parameters of the patients were analyzed. Kaplan-Meier test was used to analyze the effect of circMRPS35 and KAT7 mRNA expression levels on the survival of gastric cancer patients. Univariate and multivariate Cox regression were used to analyze the prognostic factors of gastric cancer patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression level of circMRPS35 in gastric cancer tissues was significantly decreased ($P < 0.05$), and the expression level of KAT7 mRNA was significantly increased ($P < 0.05$). The expression levels of circMRPS35

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2019-2-40)。

作者简介:黄灿坡,男,主治医师,主要从事普外科疾病的诊治研究。 [△] 通信作者, E-mail: zch1802@263.net。

and KAT7 mRNA in gastric cancer tissues were negatively correlated ($r = -0.504, P < 0.001$). The positive rate of KAT7 protein in gastric cancer tissues was 70.5% (62/88), which was significantly higher than that in adjacent tissues (13.6%, 12/88), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of circMRPS35 and KAT7 mRNA in gastric cancer tissues of patients with different TNM stages were significantly different ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of patients in circMRPS35 low expression group was 50.0%, which was significantly lower than 88.1% in circMRPS35 high expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate of patients in the KAT7 mRNA high expression group was 48.8%, which was significantly lower than 88.4% in the low expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Low expression of circMRPS35, high expression of KAT7 mRNA and TNM stage III were independent risk factors for the prognosis of gastric cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of circMRPS35 is decreased, and the expression levels of KAT7 mRNA and the positive rate of KAT7 protein are increased in gastric cancer tissues. circMRPS35 and KAT7 can be used as potential markers for the prognosis evaluation of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; circular RNA MRPS35; lysine acetyltransferase 7; prognosis

胃癌是常见的胃肠道恶性肿瘤,全球每年因胃癌死亡病例高达 73 万^[1]。胃癌早期症状不明显,许多患者发现时已为晚期,即使经过积极治疗,5 年生存率仍不足 30%^[2-3]。环状 RNA MRPS35(circMRPS35)是近年来发现的新的环状 RNA(circRNA),具有表达丰富、序列保守及较高的组织特异性的特点^[4-5]。研究表明,circMRPS35 能够通过调节突触融合蛋白 3 的表达,泛素化降解磷酸酶和张力蛋白同源物,进而促进肿瘤的恶性进展^[6]。赖氨酸乙酰转移酶 7 (KAT7)具有组蛋白 H4 特异性乙酰转移酶活性,其在结直肠癌等恶性肿瘤中表达上调,通过表观遗传学修饰(如甲基化、乙酰化等)调控癌基因的表达,促进肿瘤的恶性增殖^[7]。有研究发现,circMRPS35 能够作为分子支架,招募 KAT7 至下游基因(如插头框 O1 基因)的启动子区域,调控肿瘤的增殖及转移^[8]。本研究对胃癌组织中 circMRPS35 和 KAT7 的表达情况进行了检测,并探讨其在胃癌预后评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2019 年 2 月本院诊治的 88 例胃癌患者为研究对象,其中男 50 例,女 38 例;年龄 55~77 岁,平均(62.3±5.1)岁;有淋巴结转移 34 例,无淋巴结转移 54 例;肿瘤最大径≤5 cm 54 例,>5 cm 34 例;肿瘤位置:位于胃底/胃体部者 26 例,位于幽门/胃窦部者 62 例;TNM 分期:I~II 期 65 例,III 期 23 例;分化程度:高/中分化 48

例,低分化 40 例。纳入标准:根据术后病理组织学检查结果明确诊断为胃癌(由 2 名病理科医师共同阅片确诊);初诊患者,无肿瘤治疗史;患者精神状态良好,能够配合检查及治疗。排除标准:临床病理资料不完整;伴中重度脏器功能衰竭;合并胃肠道细菌感染性疾病。所有研究对象出院后定期随访,每 3 个月电话随访 1 次,连续随访 3 年,随访内容为患者生存情况,随访截止时间为 2022 年 2 月,随访终点为随访结束或患者死亡。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 实时荧光定量 PCR 检测 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平 应用实时荧光定量 PCR 检测患者胃癌组织及癌旁组织(距胃癌边缘 2 cm 以上)标本中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 的表达。应用 RNAiso Plus 试剂(日本,TaKaRa 公司)提取组织总 RNA,采用微量分光光度计检测 RNA 的浓度和纯度。使用 PrimeScript RT Reagent Kit(日本,TaKaRa 公司)将 1 μg 总 RNA 反转录为 cDNA。使用 SYBR Premix Ex Taq II(日本,TaKaRa 公司)和 ABI 7500 StepOne Plus 系统(美国,Applied Biosystems 公司)通过实时荧光定量 PCR 检测 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 的表达。反应条件:95 ℃ 5 min,95 ℃ 30 s,60 ℃ 1 min,70 ℃ 30 s,35 个循环。反应总体积为 10 μL,包括模板 1 μL,上、下游引物各 1 μL,SYBR Premix 5 μL,去离子水 2 μL。检测结果采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法表示。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
circMRPS35	TGTTTCATCAAGACCATCTGTTC	CCTAGGAGGTAGTGCCTTTCTTC
KAT7	AAGAGCGTGCCCTACTTCAA	GAGTCCGAAGTGAGCAGGTC
β-actin	ATCGTGCGTGACATTAAGGAGAAG	AGGAAGGAAGGCTGGAAGAGTG

1.3 免疫组织化学法检测 KAT7 蛋白表达 将胃癌及癌旁组织标本置于 4% 中性甲醛固定液中固定 24 h, 石蜡包埋后切片, 烤箱 60 °C 2 h 烘干; 二甲苯 I、II 脱蜡 2 次, 每次 10 min; 梯度乙醇水化, 每次 5 min; 采用高压锅法进行抗原热修复 2 min, 自然冷却; 3% H₂O₂ 去除内源性过氧化物酶, 室温下 30 min; 5% 羊血清封闭 30 min; 一抗 4 °C 孵育过夜 (兔抗人 KAT7 单克隆抗体购自 Abcam 公司, 批号 ab240315, 稀释比为 1:500); 羊抗兔二抗 37 °C 孵育 1 h; 辣根过氧化物酶标记的三抗 37 °C 孵育 30 min; 二氨基联苯胺 (DAB) 显色 5 min, 苏木素复染 1 min; 梯度乙醇脱水, 中性树脂封片。高倍镜下观察, 对免疫组织化学法染色结果进行评分^[9], 不着色为 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 深褐色为 3 分, 评分 ≥ 2 分判定为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 *t* 检验; 计数资料以例数或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关进行相关性分析; 采用 Kaplan-Meier 检验进行生存分析, 采用 Log-Rank 检验比较生存情况; 采用单因素及多因素 Cox 回归进行影响因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织和癌旁组织中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平比较 胃癌组织和癌旁组织中 circMRPS35 表达水平分别为 0.813 ± 0.150 、 1.913 ± 0.361 , KAT7 mRNA 表达水平分别为 3.026 ± 0.382 、 1.021 ± 0.263 。与癌旁组织相比, 胃癌组织中 circMRPS35 表达水平明显降低 ($t = 110.884$, $P < 0.001$), KAT7 mRNA 表达水平明显升高 ($t = 110.884$, $P < 0.001$)。

2.2 胃癌组织中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 胃癌组织中 circMRPS35 表达水平与 KAT7 mRNA 表达水平呈负相关 ($r = -0.504$, $P < 0.001$)。

2.3 胃癌组织和癌旁组织中 KAT7 蛋白表达情况比较 KAT7 蛋白染色呈棕黄色位于细胞核, 见图 1。胃癌组织中 KAT7 蛋白阳性率为 70.5% (62/88), 明显高于癌旁组织的 13.6% (12/88), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 58.294$, $P < 0.001$)。

2.4 胃癌组织中 circMRPS35 和 KAT7 mRNA 表达水平与临床病理参数的关系 不同 TNM 分期患者胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤位置、分化程度及淋巴结转移情况患者胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.5 胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平对患者生存预后的影响 所有患者随访时间为 2~36 个月, 平均 (26.6 ± 3.5) 个月, 死亡 27 例, 失访 2 例, 3 年总体生存率为 68.6% (59/86)。分别以 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平均值 0.813 、 3.026 为界, 分为 circMRPS35 高表达组 ($n = 42$) 和低表达组 ($n = 44$), KAT7 mRNA 高表达组 ($n = 43$) 和低表达组 ($n = 43$)。circMRPS35 低表达组患者 3 年总体生存率为 50.0% (22/44), 明显低于高表达组患者的 88.1% (37/42), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.163$, $P < 0.001$)。KAT7 mRNA 高表达组患者 3 年总体生存率为 48.8% (21/43), 明显低于低表达组患者的 88.4% (38/43), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.321$, $P < 0.001$), 见图 2。

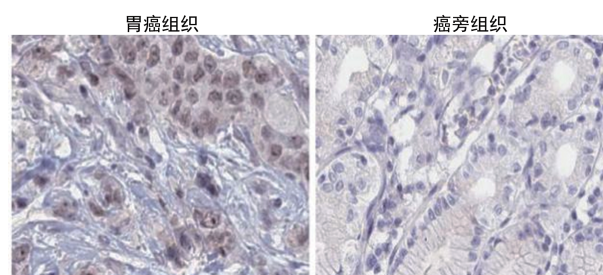


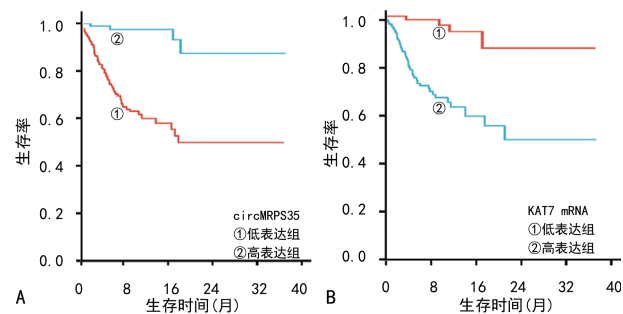
图 1 胃癌组织与癌旁组织中 KAT7 蛋白表达情况 ($\times 200$)

表 2 胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平与临床病理参数的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理参数	<i>n</i>	circMRPS35			KAT7 mRNA		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄 (岁)			1.619	0.109		1.179	0.242
<60	34	0.845 ± 0.165			2.966 ± 0.399		
≥ 60	54	0.793 ± 0.134			3.064 ± 0.367		
性别			0.694	0.490		0.872	0.385
男	50	0.804 ± 0.126			3.057 ± 0.369		
女	38	0.825 ± 0.158			2.985 ± 0.402		
分化程度			1.359	0.178		1.754	0.083

续表 2 胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 表达水平与临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

临床病理参数	n	circMRPS35			KAT7 mRNA		
		水平	t	P	水平	t	P
高/中分化	48	0.833±0.157			2.961±0.373		
低分化	40	0.789±0.144			3.104±0.390		
肿瘤最大径(cm)			1.928	0.057		1.069	0.288
≤5	54	0.848±0.142			3.027±0.360		
>5	34	0.782±0.177			3.116±0.411		
肿瘤位置			0.691	0.491		0.832	0.408
胃底/胃体部	26	0.829±0.198			2.974±0.437		
幽门/胃窦部	62	0.806±0.112			3.048±0.355		
淋巴结转移情况			1.502	0.137		1.636	0.105
有	34	0.842±0.180			2.943±0.398		
无	54	0.795±0.114			3.078±0.363		
TNM 分期(期)			7.910	<0.001		17.339	<0.001
I~II	65	0.884±0.113			2.621±0.315		
III	23	0.613±0.202			4.171±0.492		



注:A 为 circMRPS35 高、低表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为 KAT7 mRNA 高、低表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 2 胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 高、低表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.6 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 以胃癌患者的生存情况作为因变量

(1=死亡,0=存活),纳入性别(1=女,0=男)、年龄(1=≥60 岁,0<60 岁)、肿瘤位置(1=幽门/胃窦部,0=胃底/胃体部)、肿瘤最大径(1=>5 cm,0=≤5 cm)、分化程度(1=低分化,0=高/中分化)、TNM 分期(1=III 期,0=I~II 期)、淋巴结转移情况(1=有淋巴结转移,0=无淋巴结转移)、circMRPS35(1=低表达,0=高表达)、KAT7 mRNA(1=高表达,0=低表达)为自变量进行单因素 COX 回归分析,将差异有统计学意义的指标又纳入多因素 Cox 回归分析模型,结果显示,胃癌组织中 circMRPS35 低表达、KAT7 mRNA 高表达、TNM 分期为 III 期是胃癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 3、4。

表 3 影响胃癌患者预后的单因素 Cox 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
性别	-0.154	0.325	0.216	0.642	0.860	0.455~1.626
年龄	0.187	0.175	1.132	0.540	1.220	0.918~1.284
肿瘤位置	0.268	0.192	1.795	0.409	1.307	0.929~1.377
肿瘤最大径	0.251	0.202	1.822	0.309	1.336	0.935~1.398
分化程度	0.534	0.194	8.076	0.011	1.704	1.334~2.124
淋巴结转移情况	0.302	0.110	7.503	0.006	1.352	1.090~1.679
TNM 分期	0.566	0.196	9.276	0.003	1.730	1.434~2.099
circMRPS35	0.641	0.181	11.667	<0.001	2.041	1.813~2.463
KAT7 mRNA	0.714	0.213	12.695	<0.001	2.061	1.920~2.278

表 4 影响胃癌患者预后的多因素 Cox 回归分析结果

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
分化程度	0.312	0.308	1.033	0.075	1.366	0.921~5.138
淋巴结转移情况	0.563	0.332	2.876	0.073	1.756	0.916~3.366
TNM 分期	1.003	0.325	9.444	0.003	2.735	1.448~5.191
circMRPS35	0.712	0.263	8.766	0.004	2.143	1.292~3.663
KAT7 mRNA	1.264	0.293	18.095	<0.001	3.562	1.922~6.378

3 讨 论

2020 年我国胃癌新发病例数为 34.6 万,发病率达 24.3/10 万,且发病率有逐渐增高的趋势^[10]。近年来,随着对胃癌发病机制研究的不断深入,新开发的治疗药物,如免疫检查点抑制剂及分子靶向药物等,改善了患者的远期生存状况^[11]。但治疗过程中仍然存在治疗不敏感或治疗一段时间后出现治疗抵抗的现象。因此,寻找与胃癌发生、发展有关的新机制,对于敏感治疗药物的研发、实现胃癌的个体化治疗等意义重大。

circRNA 是具有共价闭环结构的新型 RNA 分子,主要位于细胞质中,少部分位于细胞核中。近年来研究发现, circRNA 可以充当微小 RNA 的分子海绵或内源性竞争 RNA,进而调控靶基因的表达;也可与 RNA 结合蛋白结合,从而调节特定蛋白的表达;其还具有参与蛋白翻译等功能,从而间接参与一些疾病的发生、发展过程^[12]。circMRPS35 是近年来新发现的具有肿瘤调控功能的 RNA 分子。研究发现, circMRPS35 能够通过抑制抑癌基因 PTEN 的表达,促进肝癌的进展^[6]。本研究发现,胃癌组织中 circMRPS35 表达水平较癌旁组织明显降低($P < 0.05$)。既往研究利用二代测序对胃癌组织及癌旁组织中差异性表达的 circRNA 进行筛选,结果也表明胃癌组织中 circMRPS35 表达下调^[7],与本研究利用实时荧光定量 PCR 检测结果一致。目前,胃癌组织中 circMRPS35 表达下调的机制尚不清楚,可能与胃癌组织中 N6-甲基腺苷(m6A)对 circMRPS35 修饰后促进其降解有关。研究表明,胃癌组织中 m6A 修饰参与 circRNA 的转录和降解调控, circMRPS35 被 m6A 修饰后,核糖核酸内切酶能够特异性识别并降解 circMRPS35,导致 circMRPS35 表达水平显著降低^[13]。此外,本研究中 TNM 分期为Ⅲ期患者的胃癌组织中 circMRPS35 表达水平较Ⅰ~Ⅱ期患者低,表明胃癌组织中 circMRPS35 的低表达可能参与促进胃癌的进展。研究发现, p21、p27 作为细胞周期激酶抑制因子,抑制细胞周期 G1 期/S 期转换,而 circMRPS35 通过促进肿瘤细胞中抑癌基因 p21、p27 的表达发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用,并通过促进 E-钙黏蛋白的表达

抑制肿瘤细胞上皮间质转化,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[7]。进一步分析发现, circMRPS35 低表达的胃癌患者 3 年总体生存率更低,并且 circMRPS35 低表达是胃癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),提示检测胃癌组织中 circMRPS35 的表达水平有助于判断胃癌患者临床预后, circMRPS35 可作为新的预后判断标志物。

KAT7 是 MYST 乙酰转移酶家族成员,该家族成员还包括 MOZ、Ybf1/Sas3、Sas2 和 Tip60,参与组蛋白 H4 和 H3K14 的乙酰化修饰。研究表明, KAT7 在人类肝细胞癌^[14]、膀胱癌^[15]及卵巢癌^[16]等多种恶性肿瘤中异常表达率增加,并通过激活 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路促进肿瘤的恶性增殖和转移。本研究表明,胃癌组织中 KAT7 mRNA 表达水平和蛋白阳性率均较癌旁组织升高,其原因一方面可能与参与 KAT7 mRNA 转录后稳定性调控的微小 RNA-639 表达水平降低有关,肿瘤中微小 RNA-639 表达水平降低导致 KAT7 mRNA 稳定性增加,进而促进下游 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,导致肿瘤的侵袭、转移能力增强^[17];另一方面, KAT7 蛋白表达的稳定性也受到泛素化的修饰调节。研究表明,胃癌发生时泛素化复合体不能泛素化降解 KAT7 蛋白, KAT7 蛋白不能进入蛋白酶体途径进行降解,而 KAT7 蛋白的过度表达能够显著激活丝裂原活化的蛋白激酶信号通路,促进肿瘤细胞的增殖^[18]。此外,本研究中胃癌组织 KAT7 mRNA 表达水平与 TNM 分期有关,提示 KAT7 表达上调促进了胃癌的进展。研究表明, KAT7 磷酸化激活后能够结合细胞周期素激酶 1,促进肿瘤细胞的有丝分裂,而利用 RNA 干扰技术抑制 KAT7 的表达后,可抑制肿瘤细胞的恶性增殖,进一步证实了 KAT7 表达上调对肿瘤增殖的促进作用^[19-20]。此外,胃癌组织中 KAT7 mRNA 高表达是胃癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),表明 KAT7 可能有潜力作为新的胃癌预后判断标志物,针对以 KAT7 为靶点的治疗可能有利于改善胃癌患者的预后,值得临床深入研究。

本研究发现,胃癌组织中 circMRPS35 表达水平与 KAT7 mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.504$,

$P < 0.001$)。JIE 等^[8]研究表明, circMRPS35 能够作为分子支架, 招募并结合 KAT7, 诱导下游周期调控蛋白 p21 的表达, 发挥阻滞细胞周期, 抑制肿瘤恶性增殖的功能。因此, 胃癌组织中 circMRPS35 表达水平降低导致其不能结合 KAT7, 细胞核中 KAT7 表达水平升高并激活下游信号通路, 促进胃癌进展, 但目前二者之间的作用机制尚不清楚, 需要进一步研究。本研究通过单因素及多因素 Cox 回归分析发现, circMRPS35 低表达、KAT7 mRNA 高表达、TNM 分期为Ⅲ期是胃癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。临床上可以通过检测胃癌组织中 circMRPS35、KAT7 mRNA 的表达水平对胃癌患者的预后进行评估, 对不同评估结果的胃癌患者制订个体化的治疗及随访方案, 以改善患者预后。

综上所述, 胃癌组织中 circMRPS35 表达水平降低, 而 KAT7 mRNA 表达水平及蛋白阳性率升高。circMRPS35 低表达、KAT7 mRNA 高表达、TNM 分期为Ⅲ期是胃癌患者预后的独立危险因素。但限于本研究样本量较小, 未对不同临床特征的患者群体进行分层分析, 有待今后开展前瞻性的临床研究深入探索。

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): 4012-4019.
- [2] 张琳, 吴曙华, 孙晗, 等. 阿帕替尼联合顺铂治疗甲胎蛋白阳性老年晚期胃癌的临床研究[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(3): 129-132.
- [3] 陈露, 陈贡斌, 马亚丽. 多西紫杉醇联合 DSOX 方案治疗晚期胃癌的临床效果及预后危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 644-648.
- [4] SHI Y, JIA X, XU J. The new function of circRNA: translation [J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(12): 2162-2169.
- [5] LIU J, XUE N, GUO Y, et al. CircRNA_100367 regulated the radiation sensitivity of esophageal squamous cell carcinomas through miR-217/Wnt3 pathway [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 12412-12427.
- [6] LI P, SONG R, YIN F, et al. CircMRPS35 promotes malignant progression and cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Ther, 2021, 2(5): 1525-1534.
- [7] TANIUE K, HAYASHI T, KAMOSHIDA Y, et al. UHRF1-KAT7-mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells [J]. Oncogene, 2020, 39(5): 1018-1030.
- [8] JIE M, WU Y, GAO M, et al. CircMRPS35 suppresses gastric cancer progression via recruiting KAT7 to govern histone modification [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 56-64.
- [9] LIANG L, ZHAO K, ZHU J H, et al. Comprehensive evaluation of FKBP10 expression and its prognostic potential in gastric cancer [J]. Oncol Rep, 2019, 42(2): 615-628.
- [10] 杨之洵, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国胃癌发病趋势及预测 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 321-326.
- [11] 沈仕俊, 甘平, 王园园, 等. PD-1/PD-L1 通路抑制剂治疗进展期胃癌的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(13): 2363-2368.
- [12] ZANG J, LU D, XU A. The interaction of circRNAs and RNA binding proteins: an important part of circRNA maintenance and function [J]. J Neurosci Res, 2020, 98(1): 87-97.
- [13] ZHANG C, WANG J, GENG X, et al. Circular RNA expression profile and m6A modification analysis in poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach [J]. Epigenomics, 2020, 12(12): 1027-1040.
- [14] BAI Z, XIA X, LU J. MicroRNA-639 is down-regulated in hepatocellular carcinoma tumor tissue and inhibits proliferation and migration of human hepatocellular carcinoma cells through the KAT7/Wnt/ β -Catenin pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: 9192-9201.
- [15] CHEN Z, ZHOU L, WANG L, et al. HBO1 promotes cell proliferation in bladder cancer via activation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. Mol Carcinog, 2018, 57(1): 12-21.
- [16] QUINTELA M, SIEGLAFF D H, GAZZE A S, et al. HBO1 directs histone H4 specific acetylation, potentiating mechano-transduction pathways and membrane elasticity in ovarian cancer cells [J]. Nanomedicine, 2019, 17(4): 254-265.
- [17] BAI Z, XIA X, LU J. MicroRNA-639 is down-regulated in hepatocellular carcinoma tumor tissue and inhibits proliferation and migration of human hepatocellular carcinoma cells through the KAT7/Wnt/ β -catenin pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 26(6): e919241.
- [18] MACPHERSON L, ANOKYE J, YEUNG M M, et al. HBO1 is required for the maintenance of leukaemia stem cells [J]. Nature, 2020, 577(7789): 266-270.
- [19] NIIDA H, MATSUNUMA R, HORIGUCHI R, et al. Phosphorylated HBO1 at UV irradiated sites is essential for nucleotide excision repair [J]. Nat Commun, 2017, 8(4): 16102-16113.
- [20] ZHONG W, LIU H, DENG L, et al. HBO1 overexpression is important for hepatocellular carcinoma cell growth [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 549-561.

(收稿日期: 2022-04-12 修回日期: 2022-07-08)