

• 论 著 •

脑脊液 miR-139、miR-22 水平对肺腺癌脑转移瘤的诊断价值研究*

代洛阳¹, 刘玉洁¹, 许 可¹, 李 涛^{1△}, 龚虹云²

武汉大学人民医院: 1. 神经内科; 2. 肿瘤中心, 湖北武汉 430060

摘要:目的 分析脑脊液微小 RNA-139(miR-139)、微小 RNA-22(miR-22)水平对肺腺癌脑转移瘤的诊断价值。方法 选取 2017 年 6 月至 2021 年 12 月于该院收治并确诊为肺腺癌脑转移瘤患者 80 例作为肺腺癌脑转移组, 单纯肺腺癌无转移患者 60 例作为肺腺癌无转移组。采用实时荧光定量 PCR 检测所有患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平。分析肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与临床病理参数的关系及这两个微小 RNA 水平的相关性, 影响肺腺癌患者发生脑转移瘤的危险因素, 以及 miR-139、miR-22 对肺腺癌患者发生脑转移瘤的诊断价值。体外培养肺腺癌细胞 A549, 并随机分为对照(Control)组、miR-139 模拟物(mimic)组、miR-22 mimic 组、miR-139 抑制物(inhibitor)组、miR-22 inhibitor 组, 检测各组 miR-139、miR-22 水平及细胞侵袭和迁移能力。结果 与肺腺癌无转移组相比, 肺腺癌脑转移组患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平显著降低($P < 0.05$)。肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与原发肿瘤数目、原发肿瘤分化程度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139 与 miR-22 水平呈正相关($P < 0.05$)。miR-139 低表达、miR-22 低表达是影响肺腺癌患者发生脑转移瘤的独立危险因素($P < 0.05$)。脑脊液中 miR-139、miR-22 单独及二者联合诊断肺腺癌患者发生脑转移瘤的曲线下面积分别为 0.827、0.795、0.953。过表达 miR-139、miR-22 可显著抑制 A549 细胞的侵袭和迁移, 而抑制 miR-139、miR-22 则可以观察到相反的结果($P < 0.05$)。结论 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 均呈低水平, 二者对肺腺癌脑转移瘤的诊断均具有一定价值。

关键词:微小 RNA-139; 微小 RNA-22; 肺腺癌脑转移瘤; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.001 **中图法分类号:**R446.14

文章编号:1673-4130(2023)03-0257-06 **文献标志码:**A

Diagnostic value of miR-139 and miR-22 levels in cerebrospinal fluid for brain metastasis of lung adenocarcinoma*

DAI Luoyang¹, LIU Yujie¹, XU Ke¹, LI Tao^{1△}, GONG Hongyun²

1. Department of Neurology; 2. Tumor Center, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China

Abstract: **Objective** To analyze the value of cerebrospinal fluid microRNA-139 (miR-139) and microRNA-22 (miR-22) levels in the diagnosis of brain metastasis of lung adenocarcinoma. **Methods** From June 2017 to December 2021, totally 80 patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma treated and diagnosed in the hospital were enrolled as the brain metastasis of lung adenocarcinoma group, and 60 patients with non-metastatic simple lung adenocarcinoma were enrolled as the non-metastatic lung adenocarcinoma group. The levels of miR-139 and miR-22 in cerebrospinal fluid of all patients were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The relationship between the levels of miR-139 and miR-22 in cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma and clinical pathological parameters, the correlation between the levels of miR-139 and miR-22, and the risk factors of brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma, as well as the diagnostic value of miR-139 and miR-22 in patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma were analyzed. Lung adenocarcinoma cell A549 was cultured in vitro and randomly divided into control group, miR-139 mimic group, miR-22 mimic group, miR-139 inhibitor group and miR-22 inhibitor group, the expression levels of miR-139 and miR-22, the invasion and migration ability of A549 cells in each group were detected. **Results** Compared with the non-metastatic lung adenocarcinoma group, the levels of miR-139 and miR-22

* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M132)。

作者简介: 代洛阳, 男, 主治医师, 主要从事肺腺癌脑转移瘤的研究。△ 通信作者, E-mail: 2827386735@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.r.20230116.1142.001.html\(2023-01-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.r.20230116.1142.001.html(2023-01-17))

in cerebrospinal fluid of the brain metastasis of lung adenocarcinoma group were significantly lower($P<0.05$). The levels of miR-139 and miR-22 in cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma were related to the number of primary tumors,the degree of differentiation of primary tumors and lymph node metastasis ($P<0.05$). There was a positive correlation between the expression of miR-139 and miR-22 in cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma ($P<0.05$). Low levels of miR-139 and miR-22 were both independent risk factors for brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma ($P<0.05$). The areas under the curve of miR-139,miR-22 in cerebrospinal fluid alone and their combination to diagnose brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma were 0.827,0.795 and 0.953, respectively. Overexpression of miR-139 and miR-22 significantly inhibited the invasion and migration of A549 cells,while inhibition of miR-139 and miR-22 showed the opposite results ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of miR-139 and miR-22 are low in cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis of lung adenocarcinoma,and both of them have certain value in the diagnosis of brain metastasis of lung adenocarcinoma.

Key words:miR-139; miR-22; lung adenocarcinoma brain metastasis; diagnostic value

脑转移瘤是恶性肿瘤的一种并发症,是导致肿瘤患者死亡的重要原因。有研究显示,非小细胞肺癌是脑转移瘤的原发肿瘤之一,非小细胞肺癌患者脑转移的发生率超过 20%^[1]。肺腺癌是非小细胞肺癌最常见的亚型,约占肺癌患者的 40%,与其他亚型的非小细胞肺癌相比,其发生早期远处转移和脑转移的概率较高^[2]。脑转移瘤是肺腺癌预后不良的危险因素,会使患者中位生存时间显著减少^[3],因此找寻新的特异性诊断标志物和治疗靶点,对早期诊断和治疗肺腺癌脑转移瘤具有重要的价值。研究发现微小 RNA(miRNA)的异常表达与多种疾病发生密切相关,miRNA 参与肿瘤的发生、发展过程,是疾病早期诊断的潜在生物标志物^[4]。miR-139 在乳腺癌组织及癌细胞中低表达,是浸润性乳腺癌治疗的潜在靶点^[5]。miR-139-5p 有抑癌作用,与非小细胞肺癌临床病理参数相关^[6]。miR-22 同有抑癌作用,在上皮性卵巢癌患者血清中低表达,可作为卵巢癌早期诊断的生物标志物^[7]。YANG 等^[8]研究显示,miR-22-3p 模拟物可抑制肺癌细胞增殖并促进其凋亡。miR-139、miR-22 均参与了非小细胞肺癌的发生、发展过程,与癌细胞增殖、转移相关,但它们是否与肺腺癌脑转移瘤发生有关目前报道较少。本研究通过检测肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液 miR-139、miR-22 水平,探讨其对肺腺癌脑转移瘤的诊断价值,以期为临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2021 年 12 月本院收治并确诊为肺腺癌脑转移瘤患者 80 例作为肺腺癌脑转移组,男 43 例、女 37 例,年龄 47~78 岁,平均(60.26±7.13)岁,其中吸烟者 30 例。另外,选取同期单纯肺腺癌无转移患者 60 例作为肺腺癌无转移组,男 35 例、女 25 例,年龄 46~80 岁,平均(60.37±6.94)岁,其中吸烟者 25 例。纳入标准:(1)符合肺腺癌诊断标准^[9],且经组织病理学证实;(2)经颅脑磁共振检查诊断为脑转移;(3)为初治患者,进行本研究前未行放、化疗等相关治疗;(4)有完整临床资料的患

者。排除标准:(1)有代谢性或传染性疾病;(2)肝、肾等重要脏器功能不全;(3)有其他恶性肿瘤病史。肺腺癌脑转移组和肺腺癌无转移组比较,年龄、性别、吸烟史差异均无统计学意义($P>0.05$),原发肿瘤数目、原发肿瘤分化程度、淋巴结转移差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 脑脊液标本收集 患者在进行腰椎穿刺或鞘注化疗时,抽取脑脊液 10 mL 置于无菌离心管中,于-20℃保存,待测。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 测定脑脊液中 miR-139、miR-22 水平 采用 Trizol 试剂[购自上海通蔚生物有限公司,批号:KM10574]提取脑脊液总 RNA。然后,将其反转录为 cDNA,采用实时荧光定量 PCR 试剂盒进行扩增反应。反转录试剂盒(批号 J-6041L)和 PCR 试剂盒(批号 M-3017L)均购自北京索莱宝科技有限公司。操作步骤严格按照说明书执行,以 U6 为内参,反应条件:50℃预变性 2 min;95℃ 5 s,70℃ 15 s,60℃ 20 s,共 40 个循环。引物由上海通蔚生物有限公司合成,引物序列见表 2。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-139、miR-22 相对表达水平。

1.2.3 肺腺癌细胞培养、转染及分组 人肺腺癌细胞株 A549 购自武汉尚恩生物技术有限公司(批号:CSA-30172)。A549 细胞置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中,在含 10% 胎牛血清(FBS)、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 DMEM 培养基中培养。A549 细胞在不含抗菌药物的完全培养基中培养 24 h 后,根据 Lipofectamine 3000 试剂盒(武汉尚恩生物技术有限公司,批号:CSA-60157)说明书,将购自武汉华联科生物公司的 miR-139 模拟物(mimic)、miR-22 mimic、miR-139 抑制物(inhibitor)、miR-22 inhibitor 分别以 50 nmol/L 的浓度转染至 A549 细胞,依次记为 miR-139 mimic 组、miR-22 mimic 组、miR-139 inhibitor 组、miR-22 inhibitor 组,另以未转染的正常 A549 细

胞作为对照 (Control) 组。转染 48 h 后, 收集各组 A549 细胞, 用 Trizol 试剂提取总 RNA, 然后按照 1.

2.2 中的方法检测 miR-139、miR-22 的水平, 以此判断转染是否成功。各组均设 6 个平行检测样本。

表 1 肺腺癌无转移组和肺腺癌脑转移组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	吸烟 (是/否, <i>n/n</i>)	原发肿瘤数目 (单个/多个, <i>n/n</i>)	原发肿瘤分化程度 (中高分化/低分化, <i>n/n</i>)	淋巴结转移 (是/否, <i>n/n</i>)
肺腺癌无转移组	60	60.37 $\pm$ 6.94	35/25	25/35	40/20	48/12	20/40
肺腺癌脑转移组	80	60.26 $\pm$ 7.13	43/37	30/50	22/58	15/65	42/38
<i>t</i> / χ^2			0.292	0.250	21.317	51.970	5.105
<i>P</i>			0.589	0.617	<0.001	<0.001	0.024

表 2 引物序列

基因	正向 (5'→3')	反向 (5'→3')
miR-139	TTCTACAGTGCACGTGTCTCCA	TACTCCAACAGGGCCGC
miR-22	TCTCAGAGGTCTACTGGGGC	TACGGAAGGAGGGTCAAGAA
U6	CGTTTTACTTCCTCATACAGCAC	GCACCAAGAGACCTGTGACA

1.2.4 Transwell 实验评价肺腺癌细胞侵袭能力 转染 48 h 后收集细胞, 88 μ m 孔径的插入物被放置在 24 孔板中, 以分离上腔与下腔。上腔预涂基质胶后, 加入含 (3~5) $\times 10^4$ 个细胞的细胞悬液 200 μ L, 下腔加入含 20%FBS 的 DMEM 培养基 500 μ L, 侵袭下腔的细胞用 70% 甲醇固定, 24 h 后用 0.5% 结晶紫处理, 于倒置显微镜 (北京诚聚德生物技术有限公司, 型号 IX83) 下计数侵袭细胞数。

1.2.5 细胞划痕实验检测肺腺癌细胞迁移能力 转染 48 h 后收集细胞, 均匀铺种于 6 孔板中, 细胞贴壁后, 用 200 μ L 无菌枪头垂直划过板底的细胞层, 形成划痕, 滴加无菌 PBS 洗涤去除漂浮细胞, 即刻在光镜下拍照, 标记为 0 h, 加入 2 mL 含 1% FBS 的培养基继续培养 24 h 后, 光镜下拍照观察划痕愈合情况, 标记为 24 h。采用 ImageJ 软件测量划痕距离, 划痕愈合率可表示细胞迁移能力 (划痕愈合率越高代表细胞迁移能力越强), 划痕愈合率 = (0 h 划痕距离 - 24 h 划痕距离) / 0 h 划痕距离 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料用例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平的相关性; 采用 Logistic 回归分析影响肺腺癌患者发生脑转移瘤的危险因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析脑脊液中 miR-139、miR-22 水平对肺腺癌患者发生脑转移瘤的诊断价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺腺癌无转移组和肺腺癌脑转移组患者脑脊液

中 miR-139、miR-22 水平比较 与肺腺癌无转移组相比, 肺腺癌脑转移组患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平显著降低 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 肺腺癌无转移组和肺腺癌脑转移组患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-139	miR-22
肺腺癌无转移组	60	0.94 $\pm$ 0.07	0.96 $\pm$ 0.07
肺腺癌脑转移组	80	0.76 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.13
<i>t</i>		11.096	10.255
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与临床病理参数的关系 根据肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平的平均值 (分别为 0.76、0.77) 将其进行分组: miR-139 高表达组 35 例 (miR-139 $\geq$ 0.76), miR-139 低表达组 45 例 (miR-139 < 0.76); miR-22 高表达组 32 例 (miR-22 $\geq$ 0.77), miR-22 低表达组 48 例 (miR-22 < 0.77)。肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与年龄、性别、是否吸烟无关 (*P* > 0.05), 与原发肿瘤数目、原发肿瘤分化程度、淋巴结转移有关 (*P* < 0.05), 见表 4。

2.3 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139 与 miR-22 水平呈正相关 (*r* = 0.432, *P* = <0.001), 见图 1。

2.4 影响肺腺癌患者发生脑转移瘤的危险因素分析 将 2.2 中有统计学意义的变量 (原发肿瘤数目、原发肿瘤分化程度、淋巴结转移、miR-139、miR-22) 行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 多个原发肿瘤、

原发肿瘤低分化、淋巴结转移、miR-139 低表达、miR-22 低表达是肺腺癌患者发生脑转移瘤的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与临床病理参数的关系[$n(\%)$]

临床病理参数	n	miR-139		χ^2/P	miR-22		χ^2/P
		高表达($n=35$)	低表达($n=45$)		高表达($n=32$)	低表达($n=48$)	
年龄				0.457/0.499			0.202/0.653
<60 岁	40	19(47.50)	21(52.50)		17(42.50)	23(57.50)	
≥60 岁	40	16(40.00)	24(60.00)		19(47.50)	21(52.50)	
性别				0.135/0.713			0.303/0.583
男	43	18(41.86)	25(58.14)		16(37.21)	27(62.79)	
女	37	17(45.95)	20(54.05)		16(43.24)	21(56.76)	
吸烟				0.274/0.600			0.889/0.346
是	30	12(40.00)	18(60.00)		10(33.33)	20(66.67)	
否	50	23(46.00)	27(54.00)		22(44.00)	28(56.00)	
原发肿瘤数目				27.432/<0.001			22.111/<0.001
单个	22	20(0.91)	2(0.09)		18(0.82)	4(0.08)	
多个	58	15(25.86)	43(0.74)		14(24.14)	44(75.86)	
原发肿瘤分化程度				3.940/0.047			8.547/0.003
中高分化	15	10(66.67)	5(33.33)		11(73.33)	4(26.67)	
低分化	65	25(38.46)	40(61.54)		21(32.31)	44(67.69)	
淋巴结转移				8.278/0.004			9.657/0.002
是	42	12(28.57)	30(71.43)		10(23.81)	32(76.19)	
否	38	23(60.53)	15(39.47)		22(57.89)	16(42.11)	

表 5 Logistic 回归分析影响肺腺癌患者发生脑转移瘤的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
原发肿瘤数目(单个 vs. 多个)	1.015	0.127	63.812	<0.001	2.758	2.150~3.538
原发肿瘤分化程度(中高分化 vs. 低分化)	1.323	0.121	121.518	<0.001	3.754	2.967~4.749
淋巴结转移(是 vs. 否)	1.271	0.135	88.622	<0.001	3.564	2.735~4.646
miR-139(高表达 vs. 低表达)	1.390	0.634	4.802	0.028	4.012	1.158~13.901
miR-22(高表达 vs. 低表达)	1.168	0.410	8.109	0.004	3.214	1.439~7.179

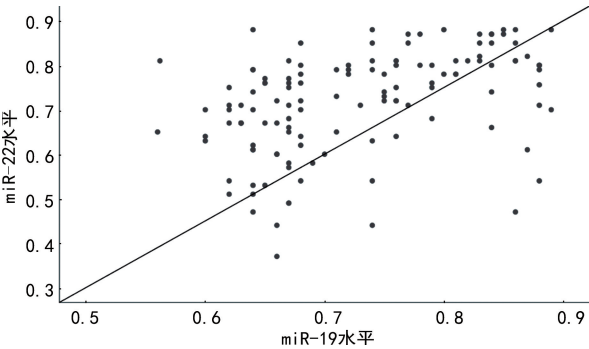


图 1 肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平的相关性分析

2.5 脑脊液中 miR-139、miR-22 水平对肺腺癌患者发生脑转移瘤的诊断价值 ROC 曲线分析结果显示,脑脊液中 miR-139、miR-22 单独及二者联合诊断肺腺癌患者发生脑转移瘤的曲线下面积(AUC)分别为 0.827、0.795、0.953,二者联合优于 miR-139、miR-

22 各自单独诊断($Z=1.766、2.178,P=0.038、0.029$)。见图 2、表 6。

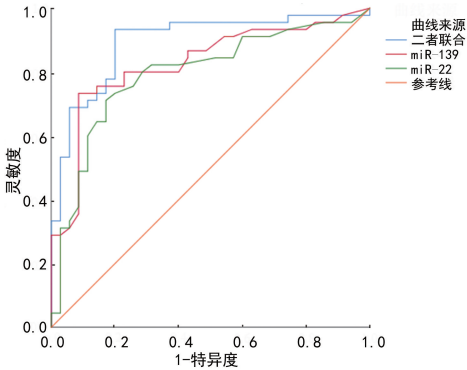


图 2 脑脊液中 miR-139、miR-22 水平诊断肺腺癌患者发生脑转移瘤的 ROC 曲线

2.6 miR-139、miR-22 高低表达对肺腺癌细胞侵袭、迁移的影响 与 Control 组相比,miR-139 mimic 组

miR-139、miR-22 mimic 组 miR-22 水平均显著升高 ($P<0.05$),miR-139 mimic 组和 miR-22 mimic 组侵袭细胞数、划痕愈合率显著降低 ($P<0.05$);与 Control 组相比,miR-139 inhibitor 组 miR-139、miR-22 inhibitor 组 miR-22 水平显著降低,miR-139 inhibitor 组和 miR-22 inhibitor 组侵袭细胞数、划痕愈合率显著增加 ($P<0.05$)。见图 3、表 7。

表 6 脑脊液中 miR-139、miR-22 水平对肺腺癌患者发生脑转移瘤的诊断价值						
变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-139	0.827	0.792	0.733~0.920	73.35	91.42	0.648
miR-22	0.795	0.803	0.693~0.896	70.41	80.03	0.504
二者联合	0.953	—	0.821~0.967	93.30	78.72	0.720

注:—表示该项无数据。

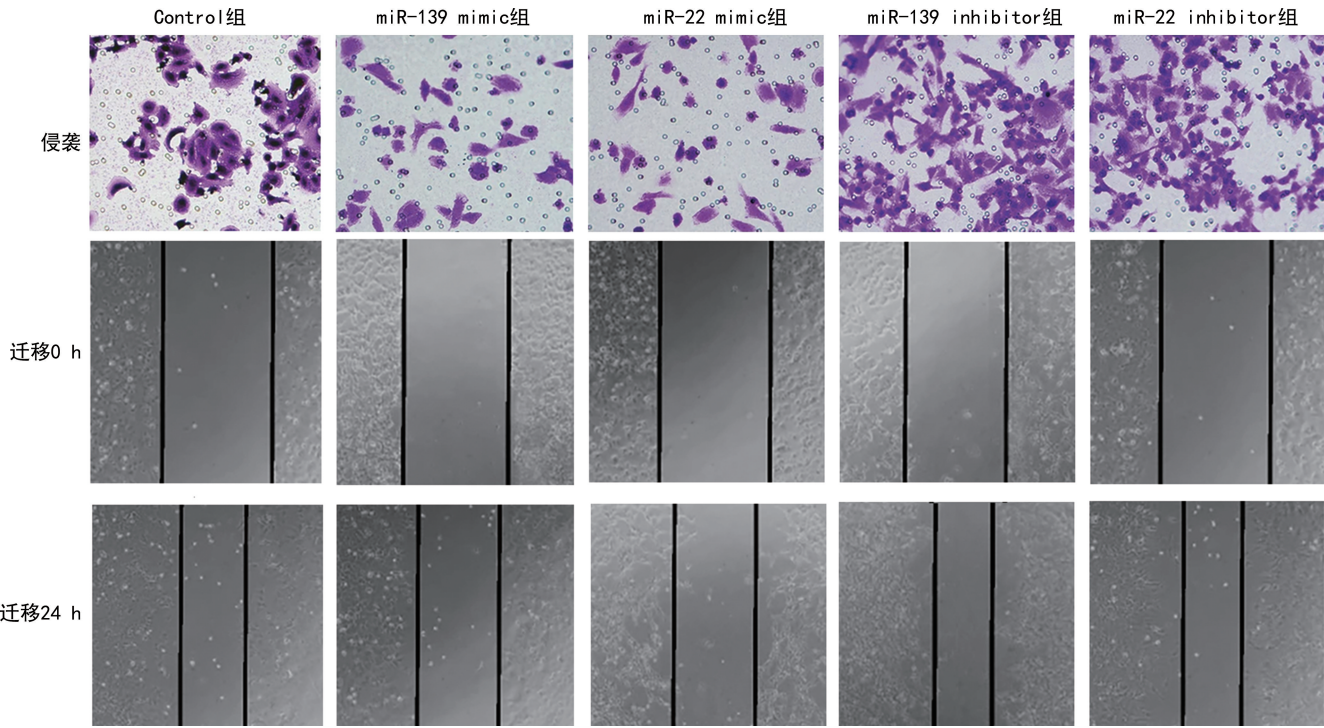


图 3 各组肺腺癌细胞侵袭(结晶紫染色,×200)和迁移(×100)图

表 7 miR-139、miR-22 高低表达对肺腺癌细胞侵袭、迁移的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)				
组别	miR-139	miR-22	侵袭细胞数(个)	划痕愈合率(%)
Control 组	1.00±0.02	1.00±0.01	85.69±7.65	42.76±4.59
miR-139 mimic 组	2.47±0.25*	—	37.52±3.58*	29.43±3.25*
miR-22 mimic 组	—	2.51±0.28*	37.43±3.55*	27.28±2.91*
miR-139 inhibitor 组	0.45±0.03*	—	132.34±11.25*	59.85±6.14*
miR-22 inhibitor 组	—	0.42±0.02*	133.85±11.38*	57.14±5.86*

注:与 Control 组相比,* $P<0.05$;—表示该项无数据。

3 讨 论

脑转移瘤是恶性肿瘤致死性并发症,常发生在肺腺癌晚期,会引起中枢神经系统受累,造成机体神经功能异常。目前,临床对于肺腺癌患者治疗多采用放疗和化疗,以提高肿瘤局部控制率和延长患者生存期,但发生脑转移的概率增加^[10]。脑转移患者的预后较差,若不予治疗,多数患者死于神经功能系统衰退。miRNA 是一种短链非编码 RNA,与肿瘤的发生紧密

相关,miRNA 可以通过与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区结合调节其降解蛋白或抑制蛋白翻译,参与肿瘤细胞增殖、分化、迁移、侵袭等各个阶段,可作为潜在的肿瘤诊断生物学标志物。

miR-139 是一种肿瘤抑制因子,在肺鳞癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤等多种癌组织和细胞中表达下调。ZHANG 等^[11]研究显示,miR-139-5p 在非小细胞肺癌细胞和组织中表达显著下调,在体外 miR-139-5p

过表达可显著抑制癌细胞的活力和增殖并诱导其凋亡,抑制 miR-139-5p 表达可以促进非小细胞肺癌细胞增殖和化疗耐药性的产生。提示,miR-139 与非小细胞肺癌的发生、发展有关。miR-22 位于第 17 号染色体上,由 22 个核苷酸组成。miR-22 的表达失调与多种癌症疾病发生、发展过程密切相关。WONG-JAMPA 等^[12]研究显示,miR-22 在宫颈癌中是一个抑癌因子,可以抑制癌细胞增殖和迁移并诱导其凋亡,是宫颈癌的候选治疗靶标。HE 等^[13]研究显示,miR-22-3p 在非小细胞肺癌组织和细胞中表达显著降低,可能为非小细胞肺癌提供潜在的生物标志物和治疗靶标。本研究发现,肺腺癌脑转移组患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平显著低于肺腺癌无转移组,提示 miR-139、miR-22 的异常表达参与肺腺癌脑转移瘤的发生。

肺腺癌发生脑转移的机制较为复杂,肺腺癌的 N 分期、M 分期、TNM 分期、近期疗效可能是影响肺腺癌脑转移的重要因素^[14]。本研究发现,肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 水平与原发肿瘤数目、原发肿瘤分化程度、淋巴结转移有关,提示 miR-139、miR-22 水平可能成为肺腺癌脑转移的潜在生物标志物。miR-139、miR-22 水平呈正相关,表明二者可能存在相互作用关系。SHAO 等^[15]研究报道,通过生物信息学方法分析非小细胞肺癌中 miRNA 与 mRNA 相互作用失调的网络,预测 miR-139-5p 为诊断非小细胞肺腺癌的新型生物标志物。本研究发现,miR-139 低表达、miR-22 低表达是肺腺癌患者发生脑转移瘤的危险因素,脑脊液中 miR-139、miR-22 对肺腺癌脑转移瘤具有一定的诊断价值,二者联合用于诊断的效果更好。此外,本研究中的细胞实验结果说明 miR-139、miR-22 可通过调控肺腺癌细胞的侵袭和迁移影响脑转移瘤的发生,进一步证实 miR-139、miR-22 对肺腺癌脑转移瘤具有一定的诊断价值。

综上所述,肺腺癌脑转移瘤患者脑脊液中 miR-139、miR-22 均呈低表达,二者对肺腺癌脑转移瘤均有一定的诊断价值。但本研究还有一些不足,如未对患者进行随访,还需扩大样本量,进一步实施多中心的前瞻性试验研究。

参考文献

- [1] LI H, TONG F, MENG R, et al. E2F1-mediated repression of WNT5A expression promotes brain metastasis dependent on the ERK1/2 pathway in EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(6): 2877-2891.
- [2] JIANG T, FANG Z, TANG S, et al. Mutational landscape and evolutionary pattern of liver and brain metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2): 237-249.
- [3] HOJ J P, MAYRO B, PENDERGAST A M, et al. The ABL2 kinase regulates an HSF1-dependent transcriptional program required for lung adenocarcinoma brain metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(52): 33486-33495.
- [4] GAO S, GUO W, LIU T, et al. Plasma extracellular vesicle microRNA profiling and the identification of a diagnostic signature for stage I lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 648-659.
- [5] CHENG C W, LIAO W L, CHEN P M, et al. MiR-139 modulates cancer stem cell function of human breast cancer through targeting CXCR4[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2582-2588.
- [6] YOU Y H, WANG X G, XU M, et al. Expression and clinical significance of miR-139-5p in non-small cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(2): 867-874.
- [7] PALIWAL N, VASHIST M, CHAUHAN M. Evaluation of miR-22 and miR-21 as diagnostic biomarkers in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *3 Biotech*, 2020, 10(3): 142.
- [8] YANG X, SU W, LI Y, et al. MiR-22-3p suppresses cell growth via MET/STAT3 signaling in lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1221-1232.
- [9] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [10] HUANG Z, TONG Y, TIAN H, et al. Establishment of a prognostic nomogram for lung adenocarcinoma with brain metastases[J]. *World Neurosurg*, 2020, 141(1): 700-709.
- [11] ZHANG Z, LI W, JIANG D, et al. MicroRNA-139-5p inhibits cell viability, migration and invasion and suppresses tumor growth by targeting HDGF in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1806-1814.
- [12] WONGJAMPA W, EKALAKSANANAN T, CHOPJITT P, et al. Suppression of miR-22, a tumor suppressor in cervical cancer, by human papillomavirus 16 E6 via a p53/miR-22/HDAC6 pathway[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0206644.
- [13] HE W, ZHANG Y, XIA S. LncRNA NNT-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulating miR-22-3p/YAP1 axis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 549-560.
- [14] SONG X, XUE R Q, LI H W, et al. Risk factors for secondary brain metastasis in lung adenocarcinoma based on competitive risk model[J]. *World J Gastro Oncol*, 2020, 10(1): 16-23.
- [15] SHAO Y, LIANG B, LONG F, et al. Diagnostic microRNA biomarker discovery for non-small-cell lung cancer adenocarcinoma by integrative bioinformatics analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 6(15): 1-12.