

• 论 著 •

血清 miR-3065-3p、CRLF1 与结肠癌病理特征的关系及对术后肝转移风险的评估价值分析^{*}

高 超, 谢 博[△]

聊城市人民医院, 山东聊城 252004

摘 要:目的 分析血清微小 RNA-3065-3p(miR-3065-3p)、细胞因子受体样因子 1(CRLF1)与结肠癌病理特征的关系及对结肠癌术后肝转移风险的评估价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月聊城市人民医院收治的 152 例接受手术的结肠癌患者(结肠癌组),根据术后是否肝转移分为肝转移组(28 例)和无肝转移组(124 例),另选取同期 65 例体检健康者作为对照组,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 相对表达水平。Pearson 相关系数分析结肠癌患者血清 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达的相关性,并分析二者与临床病理特征的关系。采用多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后肝转移的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达对结肠癌患者术后肝转移风险的评估价值。结果 结肠癌组血清 miR-3065-3p 相对表达水平高于对照组,CRLF1 mRNA 相对表达水平低于对照组(P 均 <0.001)。Pearson 相关系数分析结果显示,结肠癌患者 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达呈负相关($r=-0.750, P<0.001$)。不同脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移结肠癌患者血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 相对表达水平比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,脉管侵犯($OR=3.644, 95\%CI:1.544\sim8.601$)、TNM 分期Ⅲ期($OR=3.913, 95\%CI:1.398\sim10.957$)、淋巴结转移($OR=3.706, 95\%CI:1.547\sim8.877$)、CRLF1 mRNA($OR=3.338, 95\%CI:2.001\sim5.568$)为结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素,miR-3065-3p($OR=0.823, 95\%CI:0.741\sim0.914$)为独立保护因素(P 均 <0.05)。ROC 曲线分析显示,血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达单独与联合评估结肠癌患者术后肝转移风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.784、0.888,灵敏度分别为 57.14%、57.14%、82.14%,特异度分别为 89.52%、89.52%、87.10%。血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达联合评估结肠癌患者术后肝转移风险的 AUC 大于二者单独评估(P 均 <0.05)。结论 结肠癌患者血清 miR-3065-3p 高表达,CRLF1 mRNA 低表达,二者与结肠癌脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移和术后肝转移密切相关,二者联合检测对结肠癌术后肝转移具有良好的辅助评估价值。

关键词:结肠癌; 肝转移; 微小 RNA-3065-3p; 细胞因子受体样因子 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.014

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)07-0841-07

文献标志码:A

Association of serum miR-3065-3p and CRLF1 with pathological features of colon cancer and assessment of the value of the risk of postoperative liver metastasis^{*}

GAO Chao, XIE Bo[△]

Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252004, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum microRNA-3065-3p (miR-3065-3p), cytokine receptor-like factor 1 (CRLF1) and the pathological characteristics of colon cancer and the value of assessing the risk of liver metastasis after colon cancer surgery. **Methods** A total of 152 colon cancer patients admitted to Liaocheng People's Hospital who underwent surgery from January 2018 to January 2019 (colon cancer group) were selected and divided into 28 cases in the liver metastasis group and 124 cases in the no liver metastasis group according to whether they had liver metastasis after surgery, and another 65 healthy people with physical examination during the same period (control group) were selected and serum miR-3065-3p and CRLF1 mRNA levels were detected by qRT-PCR. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum miR-3065-3p and CRLF1 mRNA expression in colon cancer patients, and to analyze the relationship between the two and clinicopathological features. Multivariate Logistic regression was used to

^{*} 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2019WS168)。

作者简介:高超,男,主治医师,主要从事肝胆外科方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:303585068@qq.com。

analyze the risk factors of postoperative liver metastasis in colon cancer patients, and the value of serum miR-3065-3p and CRLF1 mRNA expression in assessing the risk of postoperative liver metastasis in colon cancer patients was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum miR-3065-3p expression in the colon cancer group was higher than that in the control group, and CRLF1 mRNA expression was lower than that in the control group ($P < 0.001$). Pearson correlation coefficient analysis showed that miR-3065-3p was negatively correlated with CRLF1 mRNA expression in colon cancer patients ($r = -0.750$, $P < 0.001$). There were statistically significant differences in the expression of miR-3065-3p and CRLF1 mRNA in the serum of colon cancer patients with different vascular invasion, TNM stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that vascular invasion ($OR = 3.644$, $95\%CI: 1.544-8.601$), TNM stage III ($OR = 3.913$, $95\%CI: 1.398-10.957$), lymph node metastasis ($OR = 3.706$, $95\%CI: 1.547-8.877$), CRLF1 mRNA ($OR = 3.338$, $95\%CI: 2.001-5.568$) were independent risk factors for postoperative liver metastasis in colon cancer patients, and miR-3065-3p ($OR = 0.823$, $95\%CI: 0.741-0.914$) was an independent protective factor ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for serum miR-3065-3p and CRLF1 mRNA expression alone and in combination to assess the risk of postoperative liver metastasis in colon cancer patients were 0.797, 0.784 and 0.888, respectively, with sensitivities of 57.14%, 57.14% and 82.14% and specificities of 89.52%, 89.52%, 87.10%. The AUC of serum miR-3065-3p and CRLF1 mRNA expression combined to assess the risk of postoperative liver metastasis in colon cancer patients was greater than that of the two alone (all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-3065-3p is highly expressed and CRLF1 mRNA is lowly expressed in colon cancer patients, both of which are closely associated with colon cancer vascular invasion, TNM staging, lymph node metastasis and postoperative liver metastasis, and the combination of which is of good adjunctive assessment value for postoperative liver metastasis in colon cancer.

Key words: colon cancer; liver metastasis; microRNA-3065-3p; cytokine receptor like factor 1

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,近年来随着我国生活水平的提高和饮食结构的改变,结直肠癌发病率逐年上升,2020 年我国结直肠癌发病和死亡病例分别为 55.5 万例、28.6 万例,分别占全球发病和死亡病例的 28.8%、30.6%^[1-2]。手术切除仍然是结肠癌最有效的治疗手段,但术后易发肝转移,严重影响患者的生命质量,因此结肠癌术后肝转移是目前研究热点^[3]。近年来越来越多研究证实,微小 RNA (miRNA) 参与结肠癌发生发展^[4-5]。miR-3065-3p 是新近发现的一种 miRNA,研究发现 miR-3065-3p 在肝细胞癌、乳腺癌中异常表达,并与肿瘤恶性进展有关^[6]。细胞因子受体样因子 1 (CRLF1) 是一种分泌型蛋白,能通过激活特异性受体复合物导致下游信号途径激活,参与细胞增殖、分化、存活等功能^[7]。近年研究报道,CRLF1 在肺腺癌、甲状腺癌中异常表达,与肿瘤细胞增殖、分化、迁移等有关^[8-9]。目前,miR-3065-3p、CRLF1 与结肠癌病理特征和术后肝转移的关系鲜见研究报道,本研究通过检测结肠癌患者血清 miR-3065-3p、CRLF1 表达,分析二者与结肠癌病理特征的关系及对术后肝转移风险的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 152 例接受手术的结肠癌患者为结肠癌组,其中男 89 例,女 63 例;年龄 49~83 岁,平均

(57.87±6.35)岁;肿瘤最大径:43 例≥5 cm、109 例<5 cm;分化程度:62 例低分化,90 例中高分化;脉管侵犯:59 例有脉管侵犯,93 例无脉管侵犯;TNM 分期^[10]:22 例 I 期,40 例 II 期,90 例 III 期;淋巴结转移:64 例有淋巴结转移,88 例无淋巴结转移。根据术后是否肝转移将结肠癌组分为肝转移组(28 例)和无肝转移组(124 例)。纳入标准:(1)经病理检查确诊为结肠癌,符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》^[10]诊断标准;(2)初诊;(3)患者或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)既往有抗肿瘤治疗史;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)不能接受随访或临床资料不完整;(4)年龄<18 岁;(5)合并血液、免疫系统损伤;(6)全身性感染性疾病;(7)已发生肝转移。另选取同期 65 例体检健康者为对照组,其中男 38 例,女 27 例;年龄 24~80 岁,平均(56.08±7.11)岁。结肠癌组与对照组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集结肠癌组入院次日和对照组体检时空腹静脉血 5 mL,1 500×g 离心 15 min 分离血清,Trizol 法提取血清总 RNA, TB Green Premix Ex Taq™ 试剂盒(武汉科昊佳生物科技有限公司,编号:RR420A-1)反转录合成 cDNA,按照 SYBR Green qPCR Mix 试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司,编号:RK02001)说明书配制 PCR 反应体系(共 20.0

μL)如下,cDNA 模板 1.0 μL、2× Master mix 8.0 μL、上游引物 0.5 μL、下游引物 0.5 μL、SYBR Premix Ex Taq 5.0 μL、RNase-free ddH₂O 5.0 μL。反应条件:95℃预变性 90 s,95℃变性 30 s,63℃退火 30 s,72℃延伸 15 s,循环 40 次后进行熔融曲线分

析。miR-3065-3p 以 U6 为内参校正,CRLF1 以 GAPDH 为内参校正,2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 相对表达水平。引物设计合成由广州锐博生物技术有限公司完成,引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物

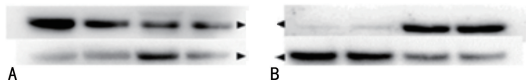
基因	正向引物	反向引物
miR-3065-3p	5'-CGTCAGCCAGGATTG-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
CRLF1	5'-ACTGTGTGGTACTCCTCACAT-3'	5'-GGCTGGTTTTTCATTCTGC-3'
U6	5'-CTCGTCGGCAGCACATATACT-3'	5'-ACGCTTCACGAATTGCGTGTC-3'
GAPDH	5'-CTCTTTGGTTCGTATTGGG-3'	5'-TGGAAGATGGTGATGGGATT-3'

1.3 术后肝转移诊断 结肠癌患者术后随访 3 年,每 3~6 个月进行 1 次腹部肝脏超声、增强 CT、MRI 检查,当患者具备两项及以上影像学检查依据则确诊为术后肝转移^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计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;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关系数分析结肠癌患者血清 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达的相关性;多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者术后肝转移的危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达对结肠癌患者术后肝转移风险的评估价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Hanley & McNeil 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 结肠癌组与对照组血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达比较 结肠癌组血清 miR-3065-3p 相对表达水平(5.05±1.19)高于对照组(2.72±0.92),CRLF1 mRNA 相对表达水平(1.36±0.49)低于对照组(3.55±1.16)(*t*=15.636、14.603,均 *P*<0.001)。见图 1。



注:A 为结肠癌组电泳图;B 为对照组电泳图;第一排为 miR-3065-3p;第二排为 CRLF1。

图 1 结肠癌组与对照组血清 miR-3065-3p、CRLF1 电泳图

2.2 结肠癌患者血清 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达的相关性 经 <https://www.targetscan.org/> 网站预测,miR-3065-3p 与 CRLF1 的 3'-非翻译区存在结合位点。Pearson 相关系数分析显示,结肠癌患者 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达呈负相关(*r*=-0.750,*P*<0.001),见图 2。

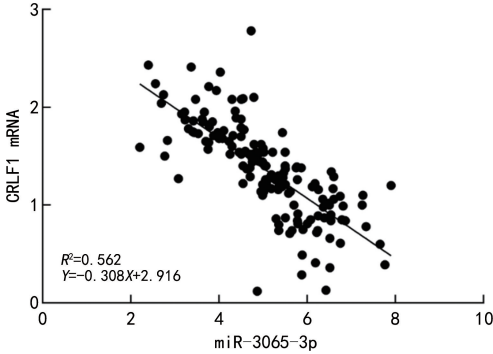


图 2 结肠癌患者血清 miR-3065-3p 与 CRLF1 mRNA 表达的线性散点图

2.3 结肠癌组血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达与临床病理特征的关系 不同脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移结肠癌患者血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 相对表达水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),不同性别、年龄、肿瘤最大径、分化程度结肠癌患者血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 相对表达水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.4 结肠癌患者术后肝转移的单因素和多因素 Logistic 回归分析 以表 3 单因素分析差异有统计学意义的变量为自变量,赋值脉管侵犯(是=1,否=0)、TNM 分期(Ⅲ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0)、淋巴结转移(是=1,否=0)、miR-3065-3p(原值录入)、CRLF1 mRNA(原值录入),术后肝转移为因变量(是=1,否=0),建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示,脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、CRLF1 mRNA 为结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素(*P*<0.05),miR-3065-3p 为独立保护因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.6 血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达对结肠癌患者术后肝转移风险的评估价值 ROC 曲线分析显示,血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达单独与联合评估结肠癌患者术后肝转移风险的 AUC 分别为 0.797、0.784、0.888,二者联合评估的 AUC 大于单独

评估($Z=2.463$ 、 2.490 ， $P=0.014$ 、 0.013)。见表 5 和图 3。

表 2 结肠癌组血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-3065-3p	<i>t</i>	<i>P</i>	CRLF1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>
性别							
男	89	5.07±1.17	0.236	0.814	1.36±0.48	0.121	0.904
女	63	5.02±1.21			1.37±0.50		
年龄(岁)							
≥60	73	5.10±1.17	0.504	0.615	1.35±0.49	0.390	0.697
<60	79	5.00±1.21			1.38±0.49		
肿瘤最大径(cm)							
≥5	43	5.20±1.21	0.960	0.340	1.29±0.46	1.265	0.210
<5	109	4.99±1.17			1.39±0.49		
分化程度							
低分化	62	5.26±1.22	1.835	0.069	1.28±0.45	1.687	0.094
中高分化	90	4.90±1.15			1.42±0.50		
脉管侵犯							
有	59	5.34±1.22	2.426	0.017	1.25±0.44	2.388	0.018
无	93	4.87±1.13			1.44±0.50		
TNM 分期							
I～Ⅱ期	62	4.66±1.13	3.648	<0.001	1.53±0.50	3.835	<0.001
Ⅲ期	90	5.34±1.15			1.24±0.44		
淋巴结转移							
有	64	5.56±1.07	4.815	<0.001	1.14±0.40	5.094	<0.001
无	88	4.68±1.13			1.52±0.48		

表 3 结肠癌患者术后肝转移的单因素分析

因素	肝转移组(<i>n</i> =28)	无肝转移组(<i>n</i> =124)	χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]				
男	19(67.86)	70(56.45)	1.224	0.268
女	9(32.14)	54(43.55)		
年龄[岁, <i>n</i> (%)]				
≥60	15(53.57)	58(46.77)	0.423	0.516
<60	13(46.43)	66(53.23)		
肿瘤最大径[cm, <i>n</i> (%)]				
≥5	10(35.71)	33(26.61)	0.933	0.334
<5	18(64.29)	91(73.39)		
分化程度[<i>n</i> (%)]				
低分化	16(57.14)	46(37.10)	3.801	0.051
中高分化	12(42.86)	78(62.90)		
脉管侵犯[<i>n</i> (%)]				
有	18(64.29)	41(33.06)	9.375	0.002
无	10(35.71)	83(66.94)		
TNM 分期[<i>n</i> (%)]				
I～Ⅱ期	5(17.86)	57(45.97)	7.474	0.006

续表 3 结肠癌患者术后肝转移的单因素分析

因素	肝转移组(<i>n</i> =28)	无肝转移组(<i>n</i> =124)	χ^2	<i>P</i>
Ⅲ期	23(82.14)	67(54.03)		
淋巴结转移[<i>n</i> (%)]				
有	19(67.86)	45(36.29)	9.337	0.002
无	9(32.14)	79(63.71)		
miR-3065-3p($\bar{x}\pm s$)	6.10 $\pm$ 1.16	0.94 $\pm$ 0.45	5.719	<0.001
CRLF1 mRNA($\bar{x}\pm s$)	0.94 $\pm$ 0.45	1.46 $\pm$ 0.44	5.534	<0.001

表 4 结肠癌患者术后肝转移的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
脉管侵犯	1.293	0.438	6.888	0.009	3.644	1.544~8.601
TNM 分期Ⅲ期	1.364	0.525	4.624	0.032	3.913	1.398~10.957
淋巴结转移	1.310	0.446	5.229	0.022	3.706	1.547~8.877
miR-3065-3p	1.205	0.261	14.656	<0.001	3.338	2.001~5.568
CRLF1 mRNA	-0.195	0.054	12.136	<0.001	0.823	0.741~0.914

表 5 血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达单独与联合对结肠癌患者术后肝转移风险的评估价值

指标	AUC	95% <i>CI</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-3065-3p	0.797	0.724~0.858	6.19	57.14	89.52	0.467
CRLF1 mRNA	0.784	0.710~0.846	0.87	57.14	89.52	0.467
二者联合	0.888	0.826~0.933	—	82.14	87.10	0.692

注：—为无数据。

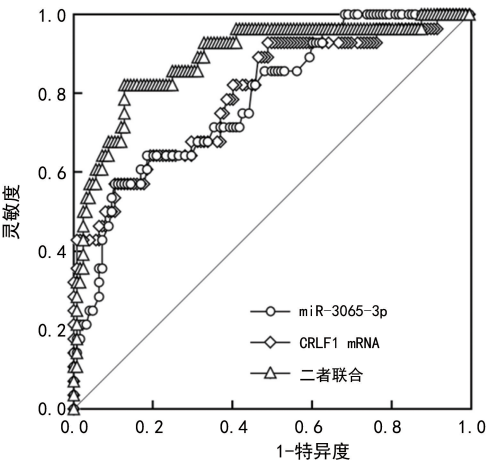


图 3 血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达单独与联合评估结肠癌患者术后肝转移风险的 ROC 曲线

3 讨 论

结肠癌是起源于结肠黏膜上皮的恶性肿瘤，早期症状以腹痛、腹胀、便秘和大便带血为主，但大多患者并无明显症状，当病情发展到一定程度出现相关症状时已处于中晚期，失去根治性切除机会。尽管近年来结肠癌放化疗、免疫和靶向治疗取得一定进展，但结肠癌极易发生血行转移，其中以肝脏转移率最高，15%~25%的结肠癌患者在确诊时已合并肝转移，另有15%~25%无肝转移的结肠癌患者可能在根治性切除术后发生肝转移，其中80%~90%无法进行根治

性切除，5 年生存率不足 5%，是临床治疗的一个难点和重点^[12-14]。目前，临床主要通过随访血清甲胎蛋白、癌胚抗原、癌抗原 19-9 等肿瘤标志物评估结肠癌术后肝转移灶，但灵敏度和特异度低，因此有必要寻找新的标志物。

结肠癌发生发展和肝转移是一个复杂和多因素综合作用的过程，与一系列基因组和表观遗传学改变密切相关^[15-16]。miRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的新兴表观遗传调控分子，通过与 mRNA 的 3'-非翻译区特定位点绑定进行互补配对，与 mRNA 完美互补或不完美配对引发 mRNA 降解或转录后基因沉默，进而参与肿瘤发生发展^[17]。miR-3065-3p 定位于人染色体 17q25.3，最初研究发现 miR-3065-3p 参与少突胶质细胞的前体细胞增殖和分化过程^[18]。近年 ZHANG 等^[6]研究发现，miR-3065-3p 在具有抑癌基因“p53”突变的肿瘤中受到抑制，且 miR-3065-3p 表达下调与乳腺癌和肝细胞癌的预后较差相关。MÜLLER 等^[19]研究显示，miR-3065-3p 是一种新型的有潜力的候选药物，通过靶向下调 Fms 样酪氨酸激酶受体 1 和神经纤毛蛋白 2 来抑制透明细胞肾细胞癌发生发展。提示 miR-3065-3p 在不同肿瘤类型中扮演不同角色。本研究结果显示，结肠癌患者血清 miR-3065-3p 表达明显上调，与脉管侵犯、TNM 分

期、淋巴结转移有关,并且是结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素,提示 miR-3065-3p 高表达参与结肠癌进展和术后肝转移。其机制可能是 miR-3065-3p 的启动子被原癌基因异常激活导致 miR-3065-3p 在结肠癌中表达上调。而 miR-3065-3p 表达上调,能促进结肠癌细胞获得癌细胞干性,进而促进结肠癌增殖、迁移、侵袭和肝转移^[20]。

CRLF1 是细胞因子受体家族一员,基因定位于人染色体 19p13.11,既往研究主要集中于 CRLF1 与心肌营养素样细胞因子 1 或 p28 形成异源二聚体复合物,作为神经内分泌调节剂参与神经营养因子调节^[7]。近年研究发现,CRLF1/心肌营养素样细胞因子 1 或 CRLF1/p28 还能通过激活靶细胞上特异性受体复合体,从而激活 Janus 激酶(JAK)/信号传导和转录激活因子(STAT)信号通路^[21]。JAK/STAT 信号通路是最经典的信号转导通路之一,参与调节细胞各种生物学功能,并能进一步激活下游通路,在肿瘤发生发展中发挥促癌或抑癌作用^[22-23]。基于 CRLF1 对 JAK/STAT 信号通路的重要调控作用,近年多项研究也报道了 CRLF1 与肿瘤的关系^[24-25]。一项全基因组关联研究发现,CRLF1 表达降低与食管腺癌中部分遗传易感位点的增强子区域缺失有关,提示 CRLF1 表达降低增加了食管腺癌风险^[24]。YU 等^[25]研究显示,CRLF1 在甲状腺乳头状癌中高表达,能通过激活 JAK/STAT 下游信号通路丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶和磷酸酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B,促进甲状腺乳头状癌的恶性表型。这些研究说明 CRLF1 在不同肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示,结肠癌患者血清 CRLF1 mRNA 表达明显下调,与脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移有关,并且是结肠癌患者术后肝转移的独立保护因素,提示 CRLF1 mRNA 低表达参与结肠癌进展和术后肝转移。其机制可能是 CRLF1 的启动子甲基化导致 CRLF1 表达下调,随着 CRLF1 表达下调,JAK/STAT 信号通路抑癌作用降低,从而促进结肠癌进展和肝转移,但具体机制还需进一步研究。本研究通过在线网站预测发现 miR-3065-3p 与 CRLF1 存在结合位点,相关性分析结果显示 miR-3065-3p 与 CRLF1 呈负相关,说明 miR-3065-3p、CRLF1 共同参与了结肠癌发展和术后肝转移。LI 等^[20]通过荧光素酶报告基因检测表明,结直肠癌中 miR-3065-3p 过表达能靶向抑制 CRLF1 表达,通过促进结直肠癌细胞干性而促进结直肠癌细胞迁移、侵袭和肝转移,进一步验证了本研究结果。本研究结果还显示,脉管侵犯、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移为结肠癌患者术后肝转移的独立危险因素,考虑是脉管侵犯反映肿瘤已侵袭血管系统,经血液循环更易转移至肝脏,引起肝转移。而 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移反映结肠癌患者肿瘤恶性程度更

高,因此更易发生肝转移。本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达单独与联合评估结肠癌患者术后肝转移风险的 AUC 分别为 0.797、0.784、0.888,且二者联合评估的 AUC 大于单独评估,说明血清 miR-3065-3p、CRLF1 mRNA 表达均能作为结肠癌患者术后肝转移的辅助评估指标,且二者联合能提升辅助评估价值,更好地指导临床制订防治方案。

综上所述,miR-3065-3p 在结肠癌患者血清中高表达,CRLF1 mRNA 在结肠癌患者血清中低表达,二者与结肠癌脉管侵犯、TNM 分期、淋巴结转移和术后肝转移密切相关,均可作为结肠癌术后肝转移的辅助评估指标,且二者联合对结肠癌术后肝转移具有良好的辅助评估价值。但本研究样本量较小,随访时间较短,还需进一步研究 miR-3065-3p、CRLF1 参与结肠癌术后肝转移的机制。

参考文献

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会,等.中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J].中华消化内镜杂志,2022,39(1):1-18.
- [2] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [3] 中国医师协会外科医师分会,中华医学会外科分会胃肠外科学组,中华医学会外科分会结直肠外科学组,等.中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020)[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(1):1-13.
- [4] MA J,WANG P,HUANG L,et al. Bioinformatic analysis reveals an exosomal miRNA-mRNA network in colorectal cancer[J]. BMC Med Genomics,2021,14(1):60.
- [5] 薛静,周军,魏海梁,等. MicroRNA 作为 P13K/AKT/mTOR 信号网络的调节剂参与结肠癌转移发病机制的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2021,26(4):441-445.
- [6] ZHANG Y,HU Y,FANG J Y,et al. Gain-of-function miRNA signature by mutant p53 associates with poor cancer outcome[J]. Oncotarget,2016,7(10):11056-11066.
- [7] CRISPONI L,BUERS I,RUTSCH F. CRLF1 and CLCF1 in development,health and disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(2):992.
- [8] KUNER R,MULEY T,MEISTER M,et al. Global gene expression analysis reveals specific patterns of cell junctions in non-small cell lung cancer subtypes[J]. Lung Cancer,2009,63(1):32-38.
- [9] CAI Z,ZHAI T,MUHANHALI D,et al. TNRC6C functions as a tumor suppressor and is frequently downregulated in papillary thyroid cancer[J]. Int J Endocrinol,2021,30(5):6686998.

- [10] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [11] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2016)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(7): 721-730.
- [12] GIANNIS D, SIDERIS G, KAKOS C D, et al. The role of liver transplantation for colorectal liver metastases: a systematic review and pooled analysis[J]. Transplant Rev (Orlando), 2020, 34(4): 100570.
- [13] QIN S, LIU G J, HUANG M, et al. The local efficacy and influencing factors of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation in colorectal liver metastases: a review of a 4-year experience at a single center[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 36-43.
- [14] STEWART C L, WARNER S, ITO K, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? [J]. Curr Probl Surg, 2018, 55(9): 330-379.
- [15] 韩恒毅, 冯帆, 李海涛. 表观遗传与肿瘤代谢研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 1-16.
- [16] 王欣悦, 孙奋勇. 循环肿瘤 DNA 甲基化用于肿瘤诊断和预后的研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(5): 426-429.
- [17] 傅天豪, 廖锡文, 周鑫, 等. 结直肠癌肝转移相关 miRNAs 的初步研究[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(1): 64-68.
- [18] DE FARIA O JR, CUI Q L, BIN J M, et al. Regulation of miRNA 219 and miRNA clusters 338 and 17-92 in oligodendrocytes[J]. Front Genet, 2012, 2012(3): 46.
- [19] MÜLLER S, NOWAK K. Exploring the miRNA-mRNA regulatory network in clear cell renal cell carcinomas by next-generation sequencing expression profiles[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(1): 948408.
- [20] LI Y, XUN J, WANG B, et al. miR-3065-3p promotes stemness and metastasis by targeting CRLF1 in colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 429.
- [21] PASQUIN S, LAPLANTE V, KOUADRI S, et al. Cardiotrophin-like cytokine increases macrophage-foam cell transition[J]. J Immunol, 2018, 201(8): 2462-2471.
- [22] 邓桢, 雷钊, 朱红伟, 等. SOCS1 调控 JAK/STAT 通路传导抑制肝癌细胞增殖、侵袭、迁移的机制研究[J]. 中国现代手术学杂志, 2021, 25(1): 8-14.
- [23] 王绪松, 洪莉, 陈绵平. miR-19a 介导 JAK/STAT 信号通路促进卵巢癌细胞增殖的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1206-1211.
- [24] CHEN J, ALI M W, YAN L, et al. Prioritization and functional analysis of GWAS risk loci for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. Hum Mol Genet, 2022, 31(3): 410-422.
- [25] YU S T, ZHONG Q, CHEN R H, et al. CRLF1 promotes malignant phenotypes of papillary thyroid carcinoma by activating the MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 371.
- (收稿日期: 2022-07-22 修回日期: 2022-11-20)
- (上接第 839 页)
- review[J]. Brit J Neurosurg, 2020, 34(5): 502-507.
- [10] GALLOWAY L, ALI M, LANSDOWN A, et al. The impact of endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma surgery on endocrine function: a single-centre study[J]. Acta Neurochir, 2021, 163(2): 391-398.
- [11] AGARWAL H, CHUGH C, SINGH S, et al. Neurosurgical image: giant pituitary adenoma and multiple aneurysms[J]. Brit J Neurosurg, 2019, 33(3): 312-314.
- [12] TANG O Y, HSUEH W D, ELOY J A, et al. Giant pituitary adenoma: special considerations[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2022, 55(2): 351-379.
- [13] WIESNAGROTZKI N, BERNREUTHER C, SAEGER W, et al. Co-expression of intermediate filaments glial fibrillary acidic protein and cytokeratin in pituitary adenoma[J]. Pituitary, 2021, 24(1): 62-67.
- [14] OH J S, KIM H J, HANN H J, et al. Incidence, mortality, and cardiovascular diseases in pituitary adenoma in Korea: a nationwide population-based study[J]. Pituitary, 2021, 24(1): 38-47.
- [15] TAGHIPOUR M, DERA KHSHAN N, SAFFARIAN A, et al. Undetected pituitary adenoma in a patient with retinitis pigmentosa[J]. Chin Neurosurg J, 2019, 13(5): 20.
- [16] MARCUS H J, KHAN D Z, BORG A. Pituitary society expert Delphi consensus: operative workflow in endoscopic transsphenoidal pituitary adenoma resection[J]. Pituitary, 2021, 24(6): 839-853.
- [17] XIE Z, WANG Q, LU X. Endoscopic endonasal resection of nonfunctioning pituitary adenoma with radiological calcification[J]. Pituitary, 2019, 22(4): 381-386.
- [18] 刁宏翠, 吴晓雯, 林彦琳, 等. 垂体腺瘤术后免疫组化分型与术前激素水平相关性研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(24): 4251-4256.
- [19] 陈晓燕, 魏会刚, 张平花, 等. 血清 T3 和人前梯度蛋白 2 及甲状腺抗体等在垂体瘤中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(9): 1032-1037.
- [20] 麦麦提依明·托合提, 文国道, 唐超, 等. 血清 AGR2 在垂体腺瘤诊断及鉴别诊断中的意义[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(4): 323-326.
- [21] 代红伟, 王霞, 李惺. 功能性垂体腺瘤患者术后早期血清 PRL、GH 水平及其意义[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(11): 1826-1828.
- (收稿日期: 2022-08-02 修回日期: 2022-12-20)