

- tors: innate immunity genetic polymorphisms in MBL2 affect endothelial dysfunction and risk of atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1): 32-33.
- [15] MEHRI H, ASLANABADI N, NOURAZARIAN A, et al. Evaluation of the serum levels of mannose binding lectin-2, tenascin-C, and total antioxidant capacity in patients with coronary artery disease [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(10): e23967.
- [16] DAI D, XIONG W, FAN Q, et al. Association of decreased serum sTREM-1 level with the severity of coronary artery disease [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(10): e23967.
- 短篇论著 •

nary artery disease: inhibitory effect of sTREM-1 on TNF-alpha- and oxLDL-induced inflammatory reactions in endothelial cells [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4693.

- [17] FENG X, ZHANG Y, DU M, et al. Identification of diagnostic biomarkers and therapeutic targets in peripheral immune landscape from coronary artery disease [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 399.

(收稿日期:2023-12-09 修回日期:2024-03-19)

胃癌患者 miR-618、GDP2 表达与临床病理特征及预后的关系

魏佳楠

中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科,辽宁沈阳 110000

摘要:目的 探讨胃癌患者血清微小 RNA-168(miR-618)、甘油-3-磷酸脱氢酶 2(GDP2)表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在该院进行治疗的胃癌患者 96 例为胃癌组,根据预后状况将其分为预后不良组($n=32$)和预后良好组($n=64$),另选取同期该院的 96 例体检健康者为对照组。检测血清 miR-618、GDP2 水平并分析血清 miR-618、GDP2 水平与胃癌患者临床病理特征的关系,采用 Pearson 相关分析血清 miR-618 水平与 GDP2 的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-618、GDP2 对胃癌患者预后的评估价值,采用 Cox 回归分析胃癌患者预后的影响因素。结果 与对照组比较,胃癌组血清 miR-618 水平降低, GDP2 水平升高($P<0.05$);血清 miR-618、GDP2 水平在不同分化程度、淋巴结转移情况、TNM 分期及浸润深度胃癌患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与预后良好组比较,预后不良组血清 miR-618 水平降低, GDP2 水平升高($P<0.05$);Pearson 相关分析显示,血清 miR-618 水平与 GDP2 呈负相关($r=-0.464, P<0.05$);ROC 曲线结果显示,miR-618、GDP2 联合评估胃癌患者预后的曲线下面积为 0.954, 灵敏度为 96.9%, 特异度为 82.8%;Cox 回归分析结果表明,分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、浸润深度、miR-618、GDP2 均是影响胃癌患者预后的因素($P<0.05$)。结论 胃癌患者 miR-618 水平降低, GDP2 水平升高,且二者与胃癌患者临床病理特征及预后密切相关,因此二者的测定对胃癌早期诊断及预后评估具有重要意义。

关键词:胃癌; 微小 RNA-618; 甘油-3-磷酸脱氢酶 2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.023

文章编号:1673-4130(2024)12-1523-04

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤,患者早期无明显特异性症状,病情进展较快,多数患者在胃癌早期已发生转移^[1]。目前,常使用胃镜活检及测定血清肿瘤标志物对胃癌进行筛查和评估,然而胃镜活检为有创检查,且切取组织较小可能影响结果,而常用肿瘤标志物如癌胚抗原、糖类抗原等具有较低的特异度^[2]。因此,仍需探寻有效、简易、灵敏的生物学指标,对提高胃癌早期诊断、改善患者预后意义重大。微小 RNA(miRNA)影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、分化等生物学行为,miR-618 作为 miRNA 家族成员之一,在多种肿瘤的发生、发展过程中发挥关键作用^[3-4]。甘油-3-磷酸脱氢酶 2(GDP2)是线粒体活性氧(ROS)生成的重要来源,而 ROS 可促进肿瘤的进展^[5]。目前关于 miR-618、GDP2 在胃癌患者中的表达及其临床价值的研究较少。本研究旨在检测胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平,为胃癌患者的早期及时诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在本院进行治疗的胃癌患者 96 例为胃癌组,其中男 58 例,女 38 例;年龄 44~79 岁,平均(62.50±6.73)岁;肿瘤分化程度:低分化 62 例,中高分化 34 例;有淋巴结转移 57 例,无淋巴结转移 39 例;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ 期 42 例,Ⅲ~Ⅳ 期 54 例;肿瘤最大径:<5 cm 62 例,≥5 cm 34 例;浸润深度:T1~T2 37 例, T3~T4 59 例。纳入标准:(1)经病理活检确诊为原发性胃癌;(2)依从性好;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)存在精神障碍性疾病;(3)胃镜检查禁忌证;(4)免疫系统功能障碍;(5)入组前有放化疗、手术治疗史。另选取同期在本院进行健康检查的体检健康者 96 例为对照组,其中男 53 例,女 43 例;年龄 42~80 岁,平均(63.11±6.82)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(批

号:1801041605)。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-618、GDP2 水平检测 抽取研究对象空腹 8 h 后肘静脉血 10 mL, 3 000 r/min 离心 15 min 后取血清检测 miR-618、GDP2 水平, 检测方法为实时荧光定量 PCR 法, 步骤如下: 使用 Trizol 试剂提取总 RNA(Trizol 试剂购自日本 TaKaRa 公司)并逆转录得到 cDNA(大连宝生物公司), 然后使用 PCR 仪(美国 ABI 公司)进行扩增, 引物序列: miR-618 上游引物为 5'-GGGGAAACTCTACTTGTCTT-3', 下游引物为 5'-TCGTATCCAGTGCCTGTCGT-3'; GDP2 上游引物为 5'-CTTCATGAGCGTGCCAAC-CTG-3', 下游引物为 5'-AAGGTTCATCCGTG-CATCGTT-3'。分别选择 U6、GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-618、GDP2 相对表达水平。

1.2.2 随访 术后对胃癌患者进行为期 3 年的随访, 主要以门诊或电话形式进行随访。术后第 1 年, 每月复查 1 次; 术后第 2 年, 每两个月复查 1 次; 术后第 3 年, 每 3 个月复查一次。随访截止时间为 2023 年 2 月或胃癌患者死亡时间。将胃癌患者出现转移、复发或死亡的纳为预后不良组($n=32$), 未出现上述情况的纳为预后良好组($n=64$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 采用 Pearson 相关分析血清 miR-618 水平与 GDP2 的相关性; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-618、GDP2 水平对胃癌患者预后的诊断价值, miR-618、GDP2 联合诊断与二者独立诊断胃癌患者预后的曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验; 采用 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与胃癌组血清 miR-618、GDP2 水平比较 与对照组比较, 胃癌组患者血清 miR-618 水平降低(0.53 ± 0.14 vs. 1.01 ± 0.27 , $P < 0.05$), GDP2 水平升高(1.48 ± 0.33 vs. 0.99 ± 0.25 , $P < 0.05$)。

2.2 不同临床病理特征胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平比较 不同性别、年龄、肿瘤最大径胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 不同分化程度、淋巴结转移情况、TNM 分期及浸润深度胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同预后胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平比较 预后不良组血清 miR-618、GDP2 水平分别为 0.36 ± 0.10 、 1.81 ± 0.37 , 预后良好组血清 miR-618、GDP2 水平分别为 0.61 ± 0.16 、 1.31 ± 0.31 , 预后不良组血清 miR-618 水平低于预后良好组, GDP2 水平高于预后良好组, 差异均有统计学意义($t = 8.074$ 、 6.977 , $P < 0.05$)。

2.4 胃癌患者血清 miR-618 水平与 GDP2 的相关性

Pearson 相关分析结果显示, 血清 miR-618 水平与 GDP2 呈负相关($r = -0.464$, $P < 0.05$)。

表 1 不同临床病理特征胃癌患者血清 miR-618、GDP2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-618	GDP2
性别			
男	58	0.51 ± 0.14	1.50 ± 0.34
女	38	0.56 ± 0.14	1.46 ± 0.32
年龄(岁)			
<60	60	0.56 ± 0.13	1.46 ± 0.30
≥ 60	36	0.51 ± 0.16	1.49 ± 0.35
肿瘤最大径(cm)			
<5	62	0.55 ± 0.16	1.45 ± 0.32
≥ 5	34	0.49 ± 0.11	1.53 ± 0.35
分化程度			
低分化	62	0.41 ± 0.11	1.58 ± 0.36
中高分化	34	0.74 ± 0.20	1.31 ± 0.28
淋巴结转移情况			
有	57	0.40 ± 0.11	1.63 ± 0.37
无	39	0.71 ± 0.19	1.27 ± 0.28
TNM 分期			
I ~ II 期	42	0.68 ± 0.17	1.29 ± 0.26
III ~ IV 期	54	0.43 ± 0.11	1.63 ± 0.38
浸润深度			
T1 ~ T2	37	0.69 ± 0.18	1.32 ± 0.26
T3 ~ T4	59	0.43 ± 0.11	1.58 ± 0.38

2.5 血清 miR-618、GDP2 水平对胃癌患者预后的预测效能 ROC 曲线结果显示, miR-618 单独评估胃癌患者预后的 AUC 为 0.858(95%CI 0.783~0.933), 最佳临界值为 0.38, 灵敏度为 71.9%, 特异度为 64.1%; GDP2 单独评估胃癌患者预后的 AUC 为 0.846(95%CI 0.757~0.934), 最佳临界值为 1.55, 灵敏度为 78.1%, 特异度为 62.5%; 二者联合评估胃癌患者预后的 AUC 为 0.954(95%CI 0.917~0.991), 灵敏度为 96.9%, 特异度为 82.8%; 二者联合评估的 AUC 大于 miR-618、GDP2 单独评估的 AUC($Z = 2.260$, $P = 0.024$; $Z = 2.211$, $P = 0.027$)。

2.6 影响胃癌患者预后的 Cox 回归分析 将胃癌患者预后作为因变量(预后不良=1, 预后良好=0), 以胃癌患者分化程度(低分化=1, 中高分化=0)、淋巴结转移(有=1, 无=0)、TNM 分期(III ~ IV 期=1, I ~ II 期=0)、浸润深度(T3 ~ T4=1, T1 ~ T2=0)、miR-618(实测值)、GDP2(实测值)为自变量进行 Cox 回归分析。结果表明, 分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、浸润深度、miR-618、GDP2 均是影响胃癌患者

预后的因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 影响胃癌患者预后的 Cox 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
分化程度	0.600	0.238	6.354	1.822	1.143~2.905	0.012
淋巴结转移	0.654	0.312	4.392	1.923	1.043~3.545	0.036
TNM 分期	0.726	0.354	4.027	2.067	1.032~4.137	0.040
浸润深度	0.595	0.289	4.239	1.813	1.029~3.195	0.040
miR-618	-1.241	0.436	8.106	0.289	0.123~0.679	0.004
GDP2	0.778	0.342	5.162	2.175	1.113~4.252	0.023

3 讨 论

在我国,胃癌死亡率位居第二,仅次于肺癌,对人类生活质量及生命安全产生严重威胁^[6]。胃癌起病隐匿,发病初期无特异性症状,往往容易被患者忽视,导致大部分患者初诊时已处于中晚期^[7]。近年来关于胃癌的肿瘤标志物不断涌现,从分子水平对胃癌发生发展的研究越来越多,因此,在分子水平探究胃癌发病的关键分子,开发新的治疗方法,对降低患者死亡率、改善患者预后具有积极意义。

miRNA 属于单链小 RNA,是目前研究最广泛的非编码 RNA。miRNA 可作为肿瘤抑制因子或致癌基因,可通过与靶 mRNA 的 3'-UTR 碱基结合,调控靶基因蛋白和 mRNA 表达,进而在癌症的发生发展中发挥重要作用,且既往研究显示,miRNA 有望成为特定治疗靶点,具有肿瘤治疗潜力^[8-9]。miR-618 是新报道的 miRNA,miR-618 表达异常可引起人类诸多恶性肿瘤^[10-11]。本研究结果提示,miR-618 可能参与胃癌的发生、进展,再次证实了 miR-618 在胃癌中发挥抑癌作用。可能是由于 miR-618 通过负调节转化生长因子 $\beta 2$ 转录水平,进而抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力^[10]。本研究通过随访 3 年发现,预后不良组患者血清 miR-618 水平低于预后良好组,提示血清 miR-618 水平可在一定程度上反映胃癌患者预后状况。

癌细胞中细胞氧化还原状态失衡,大部分恶性细胞高度糖酵解,并生成高水平的 ROS,促进癌症进展。GDP2 是链接氧化磷酸化和糖酵解的关键酶,同时也为二甲双胍抑制肝糖原异生的重要靶点,与多种肿瘤的发生发展密切相关^[12]。杨泽宇等^[13] 研究显示,在肺癌组织中 GDP2 水平高于正常组织,且其水平与肺癌患者淋巴结转移及 TNM 分期密切相关。本研究结果显示,GDP2 在胃癌患者中表达异常,且与胃癌的发生密切相关。进一步分析显示,GDP2 可能参与胃癌的进展,可能是由于高度糖酵解环境,使 GDP2 水平升高,促进了 ROS 的生成,进而促进胃癌的恶性进展。此外,预后不良组患者血清 GDP2 水平高于预后良好组,提示血清 GDP2 水平也可在一定程度上反映胃癌患者预后状况。

Pearson 相关分析显示,血清 miR-618 水平与 GDP2 呈负相关,提示二者可能共同作用于胃癌的发

生发展。既往研究显示,在胃癌患者中,miR-618 水平降低,有助于附睾蛋白 3A 水平上调,附睾蛋白 3A 水平上调可增强有氧糖酵解^[14],而高度糖酵解环境可促使 GDP2 水平升高。ROC 曲线结果提示,miR-618 和 GDP2 预测胃癌患者预后均存在一定价值,miR-618 联合 GDP2 预测胃癌患者预后的价值更高,且联合预测效能优于单一指标,提示 miR-618 和 GDP2 二者联合预测胃癌患者预后具有较高价值。多因素 Cox 回归分析结果提示,miR-618 和 GDP2 可作为评估胃癌患者预后不良的潜在生物标志物。

综上所述,胃癌患者血清 miR-618 水平降低,GDP2 水平升高,且与患者临床病理特征及预后密切相关,二者有望成为胃癌患者预后不良的潜在生物学标志物,为胃癌诊治和预后评估提供新思路。但本研究样本量较少,且仅探究了二者在胃癌患者中的表达情况,二者对胃癌的具体作用机制仍不明确,因此后续可扩大样本量深入探究 miR-618、GDP2 与胃癌的关系。

参考文献

- [1] 黄颖,王北. PLT、PLR、CAR 及 IL-33 与早期胃癌的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(17):2070-2073.
- [2] 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):4012-1031.
- [3] YANG C X, SEDHOM W, SONG J, et al. The role of microRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(3):395.
- [4] RADANOVA M, MIHAYLOVA G, MIHAYLOVA Z, et al. Circulating miR-618 has prognostic significance in patients with metastatic colon cancer[J]. Curr Oncol, 2021, 28(2):1204-1215.
- [5] 梁中波,嵇迎春,朱萌,等. GDP2 基因敲减对肺癌细胞 H1299 生物学功能的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2020,45(7):845-849.
- [6] 刘刚,杜华,苏秀兰. 胃癌组织中 CKS2 蛋白表达与患者预后的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(8):904-909.
- [7] WU D, ZHANG P, MA J, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(4):1576-1583.
- [8] NING Q, LIU Y F, YE P J, et al. Delivery of liver-specific miRNA-122 using a targeted macromolecular prodrug toward synergistic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(11):10578-10588.
- [9] WU X, SHEN J, XIAO Z, et al. An overview of the multi-faceted roles of miRNAs in gastric cancer: spotlight on novel biomarkers and therapeutic targets [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163(1):425-439.
- [10] XUN J, WANG C, YAO J, et al. Long non-coding RNA

- HOTAIR modulates KLF12 to regulate gastric cancer progression via PI3K/ATK signaling pathway by sponging miR-618 [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12 (3): 10323-10334.
- [11] SHI J, GONG L, CHEN L, et al. miR-618 suppresses metastasis in gastric cancer by downregulating the expression of TGF- β 2 [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302 (6): 931-940.
- [12] MIKELI M, FUJIKAWA M, NAGAHISA K, et al. Contribution of GPD2/mGPDH to an alternative respiratory chain of the mitochondrial energy metabolism and the
- 短篇论著 •

外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 在再生障碍性贫血患者中的水平变化及临床意义^{*}

刘 恋, 张忠印, 吉飞跃

海安市人民医院输血科, 江苏海安 226600

摘要: 目的 分析外周血 CD200、CD200R 及血清白细胞介素(IL)-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 在再生障碍性贫血(AA)患者中的水平变化及临床意义。方法 回顾性分析 2019 年 3 月至 2021 年 3 月该院收治的 86 例 AA 患者的临床资料, 根据患者入院病情严重程度分为轻度组(40 例)及重度组(46 例), 将同期来该院体检的 50 例体检健康者作为对照组。检测并比较各组外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 水平, 采用 Spearman 相关分析外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 水平与 AA 病情严重程度的相关性, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 预测 AA 患者预后不良的价值; 采用多因素 Logistic 回归分析 AA 患者预后不良的影响因素。结果 重度组 CD200、CD200R 水平低于轻度组及对照组($P < 0.05$), IL-8、TNF- α 水平高于轻度组及对照组($P < 0.05$); Spearman 相关分析结果显示, AA 病情严重程度与 CD200、CD200R 水平呈负相关($P < 0.05$), 与 IL-8、TNF- α 水平呈正相关($P < 0.05$); 预后不良组病情重度占比及 IL-8、TNF- α 水平均高于预后良好组, CD200、CD200R 水平均低于预后良好组($P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 可用于 AA 预后不良的预测, 曲线下面积分别为 0.939、0.961、0.814、0.648。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 病情程度为重度、CD200 \leq 7.641%、CD200R \leq 6.490%、IL-8 $>$ 83.197 pg/mL、TNF- α $>$ 171.307 pg/mL 均是导致 AA 预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 AA 患者中外周血 CD200、CD200R 水平降低, 且外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 与 AA 之间存在一定相关性, 各指标可反映 AA 患者病情严重程度。

关键词: 再生障碍性贫血; CD200; CD200R; 白细胞介素-8; 肿瘤坏死因子- α

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.024

文章编号: 1673-4130(2024)12-1526-04

再生障碍性贫血(AA)属于多种因素引起的血液系统疾病, 以外周血细胞减少、骨髓造血细胞增生降低为主要特征, 并伴有贫血、出血、体温异常及头昏等主要症状, 多见于中青年群体^[1]。目前, AA 的发病机制尚不明确, 与化学物质损伤、不良生活环境、免疫系统紊乱及遗传变异等有关, 严重危害患者生命健康^[2]。目前临床尚缺乏对 AA 的特异性诊断指标, 有研究认为, 该病与细胞免疫异常有关, 免疫异常可能会导致造血功能异常^[3]。CD200 属于免疫球蛋白, 能活化 T 细胞和滤泡树突细胞等; CD200 和 CD200 结

stemness in CD133-positive HuH-7 cells[J]. *Genes Cells*, 2020, 25 (2): 139-148.

[13] 杨泽宇, 郑亚洲, 黄礼年. GPD2 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29 (18): 3182-3186.

[14] WU T, YANG Y, ZHANG B, et al. EDDM3A drives gastric cancer progression by promoting HIF-1 α -dependent aerobic glycolysis[J]. *Oncogenesis*, 2022, 11 (1): 301-309.

(收稿日期: 2023-12-03 修回日期: 2024-03-08)

• 短篇论著 •

构相似, 但表达相对局限; 已有研究表明, CD200R、CD200 在贫血患者外周血中存在表达及功能的异常^[4]。血清白细胞介素(IL)-8 是一种单核细胞, 在炎症和免疫反应中均起到重要作用^[5]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 是一种多肽激素, 也是单核细胞分泌的细胞因子^[6]。既往研究虽然已明确 IL-8、TNF- α 在机体炎症损伤中水平升高^[5-6], 但其用于 AA 病情相关的诊断研究较少。基于此, 本研究回顾性分析外周血 CD200、CD200R 及血清 IL-8、TNF- α 在 AA 患者中的水平变化, 为临床医生预测 AA 发生和病情监测、

* 基金项目: 江苏省输血协会爱康生物科研项目(JSAK2022026)。