

高级别浆液性卵巢癌患者血清 miR-1246 和 miR-2278 检测水平的临床诊断价值

赵莉¹, 曹阳阳¹, 宋秀英¹, 樊阳阳²

(1. 西安高新医院妇科, 西安 710075; 2. 陕西省人民医院产科, 西安 710068)

摘要: 目的 研究高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC) 患者血清 miR-1246 和 miR-2278 检测水平的临床诊断价值。方法 选取西安高新医院妇科收治的 55 例 HGSOC 患者为试验组, 另选取同期 51 例体检健康者为对照组, 采用实时荧光定量 PCR (rt-qPCR) 检测血清中 miR-1246 和 miR-2278 的水平, 用受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 分析血清中糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125), miR-1246 和 miR-2278 单独和联合检测的诊断效能。结果 试验组患者的 CA125, miR-1246 和 miR-2278 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t=7.39\sim9.35$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, CA125, miR-1246 和 miR-2278 联合检测的敏感度和特异度分别为 98.7% 和 79.5%, 高于单一检测指标。血清 miR-1246 和 miR-2278 上调在 FIGO 分期、有无淋巴结转移和有无复发比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.07\sim1.97$, 均 $P>0.05$), 血清 miR-1246 和 miR-2278 上调在远处转移患者中的比例显著高于无远处转移患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=12.31$, $P=0.00$)。结论 血清 miR-1246 和 miR-2278 联合 CA125 水平检测对诊断 HGSOC 有潜在的应用价值。

关键词: 高级别浆液性卵巢癌; miR-1246; miR-2278; 联合检测

中图分类号: R737.31; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 05-069-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.016

Clinical Diagnostic Value of Serum miR-1246 and miR-2278 Detection Levels in Patients with High-Grade Serous Ovarian Cancer

ZHAO Li¹, CAO Yang-yang¹, SONG Xiu-ying¹, FAN Yang-yang²

(1. Department of Gynaecology, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China;

2. Department of Obstetrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical diagnostic value of serum levels of miR-1246 and miR-2278 in patients with high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). **Methods** 55 HGSOC patients admitted to the department of gynecology of Xi'an Gaoxin Hospital were selected as the test group. In addition, 51 healthy patients in physical examination during the same period were selected as the control group. Real-time quantitative PCR (rt-qPCR) was used to detect the absolute concentration of miR-1246 and miR-2278 in serum. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of HGSOC in serum carbohydrate 125 (CA125), and miR-1246 and miR-2278 separately and combined to detect HGSOC. **Results** The levels of CA125, miR-1246 and miR-2278 in experimental group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($t=7.39\sim9.35$, all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of CA125, miR-1246 and miR-2278 combined detection reached 98.7% and 79.5%, higher than a single detection index. There was no statistically significant difference in the upregulation of serum miR-1246 and miR-2278 in FIGO stage, lymph node metastasis or recurrence ($\chi^2=1.07\sim1.97$, all $P>0.05$). The proportion of serum miR-1246 and miR-2278 upregulation in patients with distant metastasis was significantly higher than that in patients without distant metastasis, and the difference was statistically significant ($\chi^2=12.31$, $P=0.00$). **Conclusion** Combined CA125 level detection of serum miR-1246 and miR-2278 has potential application value in the diagnosis of HGSOC.

Keywords: high-grade serous ovarian cancer; miR-1246; miR-2278; joint detection

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 的死亡率高居妇科恶性肿瘤之首, 其中晚期的高级别浆液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer, HGSOC) 患者约占

70%^[1-2]。临床上 HGSOC 的标准治疗方案是术后辅以铂类为基础的化疗, 但是大量研究指出半年内 HGSOC 患者复发率高达 25%, 5 年总体生存率

作者简介: 赵莉 (1977-), 女, 大专, 主治医师, 研究方向: 产科, E-mail: xianzhaoli77@163.com。

通讯作者: 曹阳阳 (1986-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 产科, E-mail: 1027187353@qq.com。

(overall survival, OS) 仅为 31%^[3-4]。目前对 HGSOc 的治疗方案均欠佳, 寻找潜在的生物标志物是进一步提高 HGSOc 临床疗效的新的研究方向。

MicroRNA 是一类由 21~25 个核苷酸组成的非编码小 RNA 家族。miR-1246 是一种肿瘤标志物, 已有报道指出 miR-1246 在宫颈鳞癌和食管癌等^[5-6]中呈异常高表达。miR-2278 是肿瘤抑制因子, 具有抑制白血病细胞增殖和恢复化疗药物应答等作用^[7]。目前关于 miR-1246 和 miR-2278 在 HGSOc 临床诊断中的价值研究尚不深入, 本研究拟考察 miR-1246 和 miR-2278 可否作为检测 HGSOc 的候选血清生物标志物, 旨在为 HGSOc 的临床合理诊疗提供新的思路和参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月 ~ 2019 年 1 月西安高新医院妇科收治的且经病理证实的 55 例 HGSOc 患者为试验组, 年龄 37~76 岁, 平均年龄 52.3 ± 2.9 岁。另选择同期我院 51 例体检健康者为对照组, 年龄 31~69 岁, 平均年龄 51.8 ± 3.2 岁。本研究经由我院伦理委员会审核并通过, 受试者自愿参加且均签署知情同意书。分别收集两组的年龄、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125) 和国际妇产科协会 (Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期, 试验组的 FIGO 分期患者例数显著高于对照组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

排除标准: ①心、肝、肺等器官功能障碍者; ②并发其他肿瘤者; ③入院前未接受任何肿瘤相关性手术, 放化疗。

1.2 仪器与试剂 RNA 提取试剂盒购自天根生化科技 (北京) 有限公司, miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒和 miRNA Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒均购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

表 2 血清 CA125, miR-1246 和 miR-2278 单独和联合检测的诊断价值

项 目	ROC 曲线下面积	敏感度 (%)	特异度 (%)	诊断符合率 (%)
CA125	0.813	89.1	70.2	84.1
miR-1246	0.901	90.2	76.3	85.7
miR-2278	0.835	90.9	69.5	79.5
CA125+miR-1246	0.911	96.7	68.1	86.7
CA125+miR-2278	0.892	93.4	72.0	84.3
miR-1246+miR-2278	0.909	94.2	72.5	86.2
CA125+miR-1246+miR-2278	0.917	98.7	79.5	89.1

2.3 血清 miR-1246 和 miR-2278 的表达上调与 HGSOc 患者临床病理特征的关系 见表 3。血清 miR-1246

1.3 方法 受试者于入院后 2 周内进行采血, 采集清晨空腹静脉血 10 ml, 2 000 r/min 离心 20 min, 弃去上清液, 置于 -80℃ 冰箱待测。采用 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 用 miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒进行逆转录, 然后用 miRNA Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂盒对 miRNA 进行实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, rt-qPCR) 分析, 以 U6 为内参。Ct 值计算 miR-1246 和 miR-2278 的绝对浓度。以 miR-1246 和 miR-2278 绝对浓度的中位值进行划分, 大于中位值视为表达上调, 反之为表达下调。miR-1246 引物序列: AGGGGCAATGGATTTTGG; miR-2278 引物序列: GGGAGAGCAGTGTGTGTT。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。满足正态性分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验。不满足正态性分布和 (或) 方差齐性, 采用 Mann-Whitney 秩和检验。多组比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 采用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较 见表 1。试验组患者的 CA125, miR-1246 和 miR-2278 水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P=0.00$)。

表 1 两组临床资料的比较

项 目	试验组 (<i>n</i> =55)	对照组 (<i>n</i> =51)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CA125 (U/ml)	1.07 ± 0.20	0.37 ± 0.15	7.39	0.00
miR-1246 (fmol/L)	4.89 ± 1.07	0.64 ± 0.13	8.89	0.00
miR-2278 (fmol/L)	3.78 ± 0.91	0.57 ± 0.16	9.35	0.00

2.2 血清 CA125, miR-1246 和 miR-2278 单独和联合检测的诊断价值 见表 2。血清 CA125, miR-1246 和 miR-2278 联合检测的敏感度和特异度分别为 98.7% 和 79.5%, 诊断符合率为 89.1%, 高于单一检测指标。

和 miR-2278 上调在 FIGO 分期、有无淋巴结转移和有无复发比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),

血清 miR-1246 和 miR-2278 上调在远处转移患者中的比例显著高于无远处转移患者, 差异具有统计学意义 ($P=0.00$)。

表 3 血清 miR-1246 和 miR-2278 的表达上调与 HGSOC 患者临床病理特征的关系 [$n(\%)$]

临床病理特征	n	miR-1246 上调	χ^2 值	P 值	miR-2278 上调	χ^2 值	P 值
FIGO 分期							
I-II	18	6(33.33)	0.28	5.22	9(50.0)	1.07	3.01
III-IV	37	16(43.24)			13(35.14)		
淋巴结转移							
无	24	9(37.50)	2.40	1.10	8(33.33)	1.97	2.32
有	31	13(41.94)			14(45.16)		
远处转移							
无	37	7(18.92)	11.37	0.00	7(18.92)	12.31	0.00
有	18	15(83.33)			15(83.33)		
复发							
无	42	16(38.10)	2.96	1.02	18(42.86)	1.57	3.06
有	13	6(46.15)			4(30.77)		

3 讨论

卵巢癌是导致女性恶性肿瘤死亡的主要原因^[8], 其较高的死亡率与早期症状不明显、诊断延迟和缺乏诊断标志物等有关^[9-10]。在诊断标准物方面, CA125 是妇科领域应用较广泛的血清肿瘤标志物, 然而, 有研究结果指出其对早期 OC 的检测作用有限, 仅有约 50% 的早期 OC 患者血清 CA125 水平高于正常水平^[11]。另外, CA125 在子宫内膜异位症、子宫腺肌症和盆腔炎等良性疾病中也会升高。因此, 寻找高准确度和特异度的血清标志物对 OC 的早期诊断意义重大。

microRNA 是一类非编码单链 RNA 分子, 主要参与生物转录后基因表达的负向调节, 通过调节靶基因和下游信号通路发挥癌基因或抑癌基因的作用。大量研究结果指出失调的 microRNA 与卵巢恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[12-14]。miR-1246 于 2008 年发现于人胚胎干细胞, 其在多种肿瘤中呈高表达, 被认为是一种癌基因^[15]。miR-1246 可促进肺上皮祖细胞的快速增殖和未分化表型, 在肺癌患者组织中呈高表达且发挥促进非小细胞肺癌进展的作用。此外, 近期有报道亦指出 miR-1246 在食管鳞癌中呈异常高表达。miR-2278 可作为肿瘤抑制因子, 上调 miR-2278 的表达可抑制耐药白血病细胞的增殖并诱导细胞凋亡。目前关于 miR-1246 和 miR-2278 在 HGSOC 临床诊断中的价值研究尚不深入, 本研究拟考察 miR-1246 和 miR-2278 可否作为检测 HGSOC 的候选血清生物标志物, 旨在为 HGSOC 的临床合理诊疗提供新的思路 and 参考。

本研究结果表明 miR-2278 是预测 HGSOC 最好的单一标志物, 敏感度为 90.9%, miR-1246 特异度最高 76.3%。当 miR-1246, miR-2278 和 CA125 联合使用时, 敏感度达到 98.7%。因此, 血清 miR-1246 和 miR-2278 可能成为诊断 HGSOC 的有前途

的生物标志物, 并克服 CA125 局限性。

综上所述, miR-1246 和 miR-2278 是鉴别 HGSOC 较敏感和特异的标记物, 其表现优于 CA125。miR-1246, miR-2278 和 CA125 的三重组合是高敏感度鉴定 HGSOC 强有力的标记物。接下来, 我们会进一步扩大研究的规模来证实 miR-1246 和 miR-2278 作为诊断 HGSOC 的生物标志物的作用。

参考文献:

- [1] 苏学艳. 高级别浆液性卵巢癌中 G6PC 的表达及相关蛋白水平与疾病预后的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2017,32(16):3928-3931.
SU Xueyan. Relationships between expression levels of G6PC and its relevant protein in high-grade serous ovarian cancer and the prognosis of the disease [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017,32(16):3928-3931.
- [2] 刘青, 邓慧敏, 周林涛, 等. 卵巢癌患者组织中 miR-135b 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(2):32-34.
LIU Qing, DENG Huimin, ZHOU Lintao, et al. Expression and clinical significance of miR-135b in tissues of patients with ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(2):32-34.
- [3] 马同敏, 赵志强. 血清 CA125, STIP1 和 IGF- I 联合检测对卵巢癌的早期诊断价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(6):50-54, 58.
MA Tongmin, ZHAO Zhiqiang. Clinical value of combined detection of serum CA125, STIP1 and IGF-I levels in early diagnosis of ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(6):50-54, 58.
- [4] 邢瑞青, 吴永昌, 陈慧昱, 等. 血清 CA125, HE4 及 ROMA 指数对卵巢癌诊断价值的临床研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016,31(6):37-40, 43.
XING Ruiqing, WU Yongchang, CHEN Huiyu, et al. Diagnostic value of serum CA125, HE4 and ROMA index in patients with ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6):37-40, 43.
- [5] 王明, 夏彦民, 王文辰, 等. miR-1246 通过靶向 GSK3 β 促进食管癌转移的机制 [J]. 现代肿瘤医学,

- 2017,25(9):1369-1374.
- WANG Ming, XIA Yanmin, WANG Wenchen, et al. MiR-1246 promotes esophageal cancer metastasis by targeting GSK3 β [J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(9):1369-1374.
- [6] 陈军莹, 姚德生, 贺婵娟, 等. miR-1246 对人宫颈癌 SiHa 细胞增殖、侵袭、迁移能力的影响及其靶基因的初步研究 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2015,36(2):195-200.
- CHEN Junying, YAO Desheng, HE Chanjuan, et al. Effects of miR-1246 on proliferation, invasion and migration of cervical squamous cell carcinoma cell line SiHa and its target gene [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2015,36(2):195-200.
- [7] KAYMAZ B T, GÜNEL N S, CEYHAN M, et al. Revealing genome-wide mRNA and microRNA expression patterns in leukemic cells highlighted "hsa-miR-2278" as a tumor suppressor for regain of chemotherapeutic imatinib response due to targeting STAT5A [J]. Tumour Biology, 2015, 36(10): 7915-7927.
- [8] 赵枰, 洪煜婧, 陈相, 等. 上皮性卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(4):50-51, 56.
- ZHAO Ping, HONG Yujing, CHEN Xiang, et al. Clinical significance of circulating tumor cells detection from peripheral blood of patients with epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(4):50-51,56.
- [9] 张善弟, 荆成宝, 禹梅. 血清 CEA, CA125 和 HE4 联合检测对卵巢癌的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018,33(6):122-124, 131.
- ZHANG Shandi, JING Chengbao, YU Mei. Clinical value of combined detection of serum CEA, CA125 and HE4 in the diagnosis of ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2012,33(6):122-124,131.
- [10] 付妮娜, 范婧晖, 钟慧. CA125, HE4 和 MMP7 联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(6):109-112,156.
- FU Nina, FAN Jinghui, ZHONG Hui. Diagnostic value of combined detection of CA125, HE4 and MMP7 in type I and II epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(6):109-112,156.
- [12] 张悦, 段海霞, 暴蕾, 等. microRNA-125b 在葛根素诱导人卵巢癌细胞 SKOV3 凋亡中的作用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):13-15,117.
- ZHANG Yue, DUAN Haixia, BAO Lei, et al. Role of microRNA-125b in human ovarian cancer cell SKOV3 induced apoptosis by puerarin [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5):13-15,117.
- [13] 侯娟, 蒋树立, 滕长财. 基于 TCGA 数据库卵巢癌患者的 miR-301b 表达量与生存状况生物信息学分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 37-40.
- HOU Juan, JIANG Shuli, TENG Changcai. Bioinformatics analysis of miR-301b expression and survival status of patients with ovarian cancer based on TCGA Database [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(4):37-40.
- [14] 赵枰, 洪煜婧, 陈相, 等. 上皮性卵巢癌患者外周血循环肿瘤细胞检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(4):50-51,56.
- ZHAO Ping, HONG Yujing, CHEN Xiang, et al. Clinical significance of circulating tumor cells detection from peripheral blood of patients with epithelial ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(4):50-51,56.
- [14] 方美华, 陈丽珠, 冯建捷. 子宫颈癌、子宫癌和卵巢癌患者血浆 D-二聚体检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(5):145-147,151.
- FANG Meihua, CHEN Lizhu, FENG Jianjie. Clinical significance of plasma D-Dimer detection in cervical cancer, uterine cancer and ovarian cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5):145-147,151.
- [16] 姚伟莉, 袁静, 耿彪, 等. 慢性牙周炎患者唾液中 miR-1246 的表达及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2021,36(1):65-67.
- YAO Weili, YUAN Jing, GENG Biao, et al. Expression of miR-1246 in saliva of patients with chronic periodontitis and its clinical significance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021,36(1):65-67.

收稿日期: 2020-12-18

修回日期: 2021-03-01

(上接第 50 页)

- [24] 彭丽娜, 赵艳薇, 彭丽研. L-肉碱对 NAFLD 脂肪肝大鼠肝脏线粒体能量代谢及抗氧化能力的影响 [J]. 生物医学工程研究, 2017,36(3):258-261.
- PENG Lina, ZHAO Yanwei, PENG Liyan, et al. Effect of liver mitochondrial energy metabolism and antioxidant capacity with L-carnitine on fatty liver in rats [J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2017,36(3):258-261.
- [25] DRAGO F, JAVOR S, PARODI A. Relevance in biology and mechanisms of immune and treatment evasion of *Treponema pallidum*: a review [J]. Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia, 2019, 154(5):573-580.
- [26] QI Suwen, XU Ying, LUO Ruitian, et al. Novel biochemical insights in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis based on a metabolomics study [J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2019, 69(1): 39-48.
- [27] MARRONE R, BAGLIO G, BRUSCINO G, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection, hepatitis B, hepatitis C, and syphilis among newly arrived unaccompanied minors living in reception centers in Rome [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2020,101(3):126-130.

收稿日期: 2021-02-22

修回日期: 2021-07-14