

甲状腺微小乳头状癌血浆和组织 circRNA-102002 的表达及其临床价值

符国宏, 王连臣, 陈旭, 郑扬慈 (三亚中心医院 / 海南省第三人民医院普外科, 海南三亚 572000)

摘要: **目的** 探讨血浆和组织环状核糖核酸 (circRNA)-102002 在甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 患者中的表达及其临床价值。**方法** 选取三亚中心医院 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月收治的 97 例 PTMC 患者, 将其分为淋巴结转移组 ($n=56$) 和无淋巴结转移组 ($n=41$)。另选取同期 45 例体检正常者作为对照组。比较各组 circRNA-102002 表达水平, 应用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 circRNA-102002 对 PTMC 诊断及预测淋巴结转移的价值。**结果** PTMC 癌组织 circRNA-102002 表达水平 (2.42 ± 1.06) 明显高于癌旁正常组织 (0.56 ± 0.12), 差异有统计学意义 ($t=17.390, P < 0.001$)。PTMC 组血浆 circRNA-102002 表达水平 (2.08 ± 0.93) 明显高于对照组 (0.31 ± 0.08), 差异有统计学意义 ($t=15.427, P < 0.001$)。淋巴结转移组血浆和组织 circRNA-102002 表达水平 ($2.95 \pm 1.17, 3.46 \pm 1.51$) 均明显高于无淋巴结转移组 ($1.24 \pm 0.43, 1.35 \pm 0.58$), 差异有统计学意义 ($t=15.382, 17.964$, 均 $P < 0.001$)。ROC 曲线显示, 血浆和组织 circRNA-102002 诊断 PTMC 的最佳截断值为 1.37, 1.58, 其曲线下面积为 0.810 (95%CI: 0.752 ~ 0.870) 和 0.850 (95%CI: 0.790 ~ 0.907); 血浆和组织 circRNA-102002 诊断 PTMC 患者淋巴结转移的最佳截断值为 2.27, 2.65, 其曲线下面积为 0.857 (95%CI: 0.798 ~ 0.920) 和 0.891 (95%CI: 0.834 ~ 0.955)。**结论** circRNA-102002 在 PTMC 患者中呈高表达, 且与淋巴结转移有关, 可作为 PTMC 诊断及预测淋巴结转移的参考指标。

关键词: 甲状腺微小乳头状癌; 环状 RNA-102002

中图分类号: R736.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-053-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.011

Expression of circRNA-102002 in Plasma and Tissues of Thyroid Micropapillary Carcinoma and Its Clinical Value

FU Guo-hong, WANG Lian-chen, CHEN Xu, ZHENG Yang-ci

(Department of General Surgery, Sanya Central Hospital/Hainan Third People's Hospital, Hainan Sanya 572000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of circRNA-102002 in plasma and tissue in patients with papillary microcarcinoma of thyroid (PTMC) and its clinical significance. **Methods** 97 patients with PTMC treated in Sanya Central Hospital from January 2018 to December 2020 were selected and divided into lymph node metastasis group ($n=56$) and no lymph node metastasis group ($n=41$). Another 45 cases of normal physical examination in the same period were selected as the control group. The expression level of circRNA-102002 in each group was compared, and the value of circRNA-102002 in the diagnosis of PTMC and lymph node metastasis were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The expression level of circRNA-102002 in PTMC tumor tissues (2.42 ± 1.06) was significantly higher than that in adjacent normal tissues (0.56 ± 0.12), the difference was statistically significant ($t=17.390, P < 0.001$). The plasma circRNA-102002 expression level of PTMC group (2.08 ± 0.93) was significantly higher than that of control group (0.31 ± 0.08), the difference was statistically significant ($t=15.427, P < 0.001$). The expression level of circRNA-102002 in plasma and tissue of the lymph node metastasis group ($2.95 \pm 1.17, 3.46 \pm 1.51$) were significantly higher than that of the non-lymph node metastasis group ($1.24 \pm 0.43, 1.35 \pm 0.58$), the differences were statistically significant ($t=15.382, 17.964$, all $P < 0.001$). ROC curves showed that the optimal cut-off values of plasma and tissue circRNA-102002 for PTMC diagnosis were 1.37, 1.58, and the areas under the curve were 0.810 (95%CI: 0.752~0.870) and 0.850 (95%CI: 0.790~0.907), respectively. The optimal cut-off values of plasma and tissue circRNA-102002 for the diagnosis of lymph node metastasis in PTMC patients were 2.27, 2.65, and the areas under the curve were 0.857 (95%CI: 0.798~0.920) and 0.891 (95%CI: 0.834~0.955) respectively. **Conclusion** circRNA-102002 was highly expressed in patients with PTMC and was associated with lymph node metastasis, which can be used as a reference index for the diagnosis and prediction of lymph node metastasis in PTMC.

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目 (20A200043)。

作者简介: 符国宏 (1971-), 男, 本科, 副主任医师, 主要从事临床甲状腺肿瘤研究, E-mail: fuguohong8296@163.com。

Keywords: papillary thyroid microcarcinoma; circRNA-102002

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 是一种常见的低度恶性肿瘤, 在全球范围内发病呈年轻化趋势且速度在逐年递增, 部分 PTMC 患者出现转移、复发甚至死亡, 给患者生命健康带来巨大的冲击^[1]。PTMC 病灶隐匿, 对其诊断较为困难, 常规超声检查方法已不能满足临床的需求。近年来研究认为, 环状核糖核酸 (circRNA) 作为一种新出现的具有相对稳定结构的非编码 RNA, 参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡等过程, circRNA 可能为 PTMC 的诊断和治疗提供新思路^[2-3]。有研究发现, circRNA-102002 在 PTMC 患者中存在异常表达, 参与 PTMC 的发生发展, 可能为 PTMC 的诊疗提供重要的帮助^[4]。本研究通过检测 PTMC 患者 circRNA-102002 的表达情况, 分析 circRNA-102002 表达对 PTMC 诊断及预测颈部淋巴结转移的价值, 以期对 PTMC 的诊疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 12 月三亚中心医院 / 海南省第三人民医院收治的 PTMC 患者 97 例, 其中男性 25 例, 女性 72 例, 年龄 26 ~ 68 (47.15 ± 11.32) 岁。纳入标准: ① PTMC 经病理组织检查确诊, 均行甲状腺切除术; ② 年龄 ≥ 18 岁, 首次确诊 PTMC。排除标准: ① 术前已接受放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗者; ② 有颈部手术, 头颈部放射史, 并发其他恶性肿瘤者。根据 97 例 PTMC 患者淋巴结转移情况分为颈部淋巴结转移 56 例和颈部无淋巴结转移 41 例。另招募 45 例健康体检正常者作为对照组, 其中男性 13 例, 女性 32 例, 年龄 27 ~ 64 (45.80 ± 10.16) 岁。

1.2 仪器和试剂 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪 (ABI 公司); PCR 试剂盒, 逆转录试剂盒和 TRIzol 试剂盒 (Qiagen 公司), 医用离心机 (Eppendorf 公司产品), 紫外分光光度计 (上海光学仪器公司)。

1.3 方法 采集 PTMC 患者术中癌组织及相应

癌旁正常组织, 进行实时荧光定量聚合酶链反应 (PCR)。PCR 总反应体系为 20 μl: 1 μl 引物及探针 Mix, 10 μl TaqMan 通用混合物溶液, 1.33 μl 反转录脱氧核糖核酸, 7.67 μl 双蒸水。以油醛 3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 circRNA-102002 水平。另在术前采集所有研究对象的空腹静脉血 3 ml 于 EDTA 抗凝管中, 离心分离血浆, 检测血浆 circRNA-102002 水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计软件分析, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 circRNA-102002 对 PTMC 诊断及预测淋巴结转移的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆和组织 circRNA-102002 表达水平情况

PTMC 癌组织 circRNA-102002 表达水平为 2.42 ± 1.06 , 明显高于癌旁组织 (0.56 ± 0.12), 差异有统计学意义 ($t=17.390$, $P < 0.001$)。PTMC 组血浆 circRNA-001059 表达水平为 2.08 ± 0.93 , 明显高于对照组 (0.31 ± 0.08), 差异有统计学意义 ($t=15.427$, $P < 0.001$)。

2.2 PTMC 患者淋巴结转移组和无淋巴结转移组 circRNA-102002 表达水平比较 淋巴结转移组血浆和组织 circRNA-102002 表达水平 (2.95 ± 1.17 , 3.46 ± 1.51) 均明显高于无淋巴结转移组 (1.24 ± 0.43 , 1.35 ± 0.58), 差异有统计学意义 ($t=15.382$, 17.964 , 均 $P < 0.001$)。

2.3 circRNA-102002 对 PTMC 的诊断价值 见表 1 和图 1。血浆和组织 circRNA-102002 诊断 PTMC 的最佳截断值分别为 1.37, 1.58, 其曲线下面积 (AUC) 为 0.810 (95%CI: 0.752 ~ 0.870) 和 0.850 (95%CI: 0.790 ~ 0.907), 与对照组 0.500 (95%CI: 0.442 ~ 0.561) 比较差异均有统计学意义 ($Z=6.107$, 6.925 , 均 $P < 0.001$)。

表 1 circRNA-102002 对 PTMC 的诊断价值

项目	最佳截断值	AUC (95%CI)	<i>P</i> 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
组织 circRNA-102002	1.58	0.850 (0.790 ~ 0.907)	< 0.001	82.7	84.6	87.3	80.2
血浆 circRNA-102002	1.37	0.810 (0.752 ~ 0.870)	< 0.001	81.3	77.8	80.5	79.0

2.4 circRNA-102002 预测 PTMC 患者淋巴结转移的价值 见表 2 和图 2。血浆和组织 circRNA-102002 诊断 PTMC 患者淋巴结转移的最佳截断值为 2.27, 2.65, 其 AUC 为 0.857 (95%CI: 0.798 ~ 0.920) 和 0.891 (95%CI: 0.834 ~ 0.955), 与无淋巴结转移组 0.680 (95%CI: 0.621 ~ 0.743) 比较差异均有

统计学意义 ($Z=5.827$, 7.164 , 均 $P < 0.001$)。

3 讨论

甲状腺微小乳头状瘤 (PTMC) 是一种生长缓慢的内分泌肿瘤, 发病隐匿, 大多数患者早期无明显症状, 但部分患者确诊时已存在淋巴结转移, 这可影响 PTMC 患者的预后和加大发生死亡的风

险^[5]。因此,寻找一种方便、有效的肿瘤标志物,对PTMC进行早期诊断和早期发现淋巴结转移,是改善PTMC患者预后的关键所在。circRNA是一种广泛存在于生物体内新兴的内源性非编码RNA,具有稳定性、特异性及保守性等特点,在恶性肿瘤发生发展中起着重要作用,可为恶性肿瘤的诊断、预后判断及靶向治疗提供有效的指导作用^[6-7]。QI等^[8]研究表明,circRNA-0001666在甲状腺癌中异常高表达,其高表达与患者淋巴结转移高度关联,对甲状腺癌进展有重要的影响,可能是甲状腺癌预后判断及靶向治疗的潜在分子标志物。WANG等^[9]研究认为,circRNA-0062389在调节肿瘤进展方面具有显著的作用,可促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,为甲状腺乳头状癌提供了一种新的生物标记物和治疗靶点。既往的研究指出,circRNA-102002参

与PTMC的发生发展,可能为PTMC的诊断及治疗带来很好的帮助。

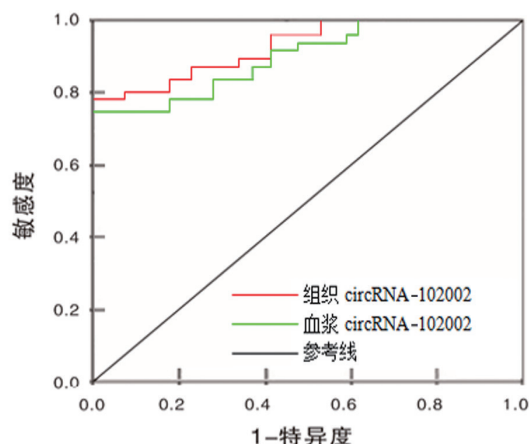


图1 circRNA-102002 诊断 PTMC 的 ROC 曲线

表2 circRNA-102002 预测 PTMC 患者淋巴结转移的价值

项目	最佳截断值	AUC (95%CI)	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
组织 circRNA-102002	2.65	0.891 (0.834 ~ 0.955)	< 0.001	87.9	86.2	89.5	84.6
血浆 circRNA-102002	2.27	0.857 (0.798 ~ 0.920)	< 0.001	86.0	82.8	85.3	83.7

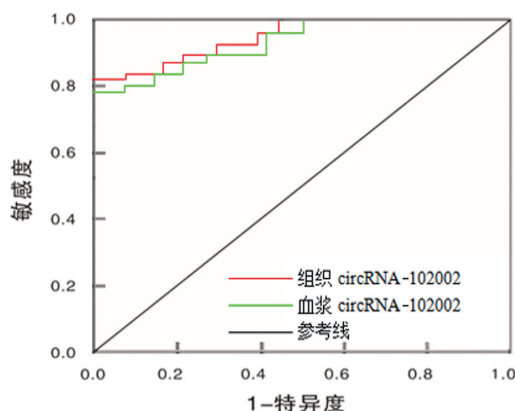


图2 circRNA-102002 诊断 PTMC 患者淋巴结转移的 ROC 曲线

本研究显示,PTMC 癌组织 circRNA-102002 表达水平明显高于癌旁正常组织,PTMC 组血浆 circRNA-102002 表达水平明显高于对照组,提示 circRNA-102002 在 PTMC 患者中存在异常高表达,其可能通过发挥癌基因的作用来参与 PTMC 发生。GUO 等^[10]研究发现,与邻近正常组织相比,circRNA 在甲状腺癌中表达失调,其参与癌细胞增殖、迁移和侵袭,与甲状腺乳头状癌发病密切相关。本研究中与无淋巴结转移组比较,淋巴结转移组 circRNA-102002 表达水平明显升高,提示 circRNA-102002 高表达与 PTMC 患者的淋巴结转移有关,可能参与患者的恶性进展。GUO 等^[11]研究指出,与正常组织相比,肿瘤组织中 circRNA 存在异常表达,circRNA 可能参与了肿瘤的发生和发

展,可能是甲状腺乳头状癌诊断和进展评价的新型临床标记物。PAN 等^[12]研究证实,circRNA 是肿瘤发生的关键调控因子,促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,抑制细胞凋亡,参与 PTMC 的发生及进展,对 PTMC 的诊断及预后判断具有很好的指导意义。

本研究 ROC 曲线显示,血浆和组织 circRNA-102002 表达水平诊断 PTMC 的曲线下面积均大于 0.810,而且其预测患者淋巴结转移的 AUC 均大于 0.850,说明无论采集血浆还是组织,circRNA-102002 对 PTMC 诊断及预测淋巴结转移的价值均较好,circRNA-102002 可能是 PTMC 诊断及预测淋巴结转移的有效标志物。由此可见,检测 circRNA-102002 表达情况对 PTMC 诊断及预测淋巴结转移有较好的帮助,同时也为患者治疗提供了新的手段。YANG 等^[13]研究显示,circRNA 在 PTMC 淋巴结转移患者中异常表达,在淋巴结转移中发挥重要作用,可能是诊断 PTMC 淋巴结转移的可靠标志物。SUN 等^[14]研究发现,circRNA 参与甲状腺癌的发生发展,其高表达与患者总生存期短有关,对甲状腺癌诊断和预后判断均具有很大的潜力。另有研究认为,circRNA 参与调控细胞凋亡、细胞迁移和黏附,是一种有前途的甲状腺癌无创性分子标志物,为甲状腺癌治疗提供了一个有希望的治疗机会^[15]。

综上所述,血浆和组织 circRNA-102002 表达水平在 PTMC 患者中明显升高,circRNA-102002 在诊断 PTMC 及预测淋巴结转移的 (下转第 95 页)