

上皮性卵巢癌患者血清 miR-362 和 miR-485 的表达水平及其与预后的相关性研究

邓森灵, 兰代群, 曹雅文, 符春丽, 韩雪茹, 苏红娥, 闫志强

(海南西部中心医院妇产科, 海南那大 571799)

摘要: 目的 探讨血清微小核糖核酸-362 (miR-362) 及微小核糖核酸-485 (miR-485) 在上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 患者中的表达及其与预后的相关性。方法 选取2017年1月~2020年3月海南西部中心医院收治的EOC患者98例和正常对照组50例, 检测两组血清miR-362和miR-485表达水平。应用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 采用单因素及多因素COX回归模型分析影响EOC患者预后不良的危险因素。结果 EOC组血清miR-362 (0.42 ± 0.05) 及miR-485 (0.51 ± 0.08) 表达水平明显低于对照组 (2.37 ± 0.96 , 1.74 ± 0.62), 差异有统计学意义 ($t=17.913$, 14.520 , 均 $P < 0.001$)。Kaplan-Meier分析显示, miR-362及miR-485低表达与EOC患者总生存率有关 ($\chi^2=14.518$, 12.610 , 均 $P < 0.001$)。多因素COX回归分析显示, 临床分期 [HR (95%CI) = 1.904 (1.327 ~ 3.185)], 淋巴结转移 [HR (95%CI) = 1.953 (1.401 ~ 3.394)], 腹膜转移 [HR (95%CI) = 3.450 (2.617 ~ 7.105)], miR-362 < 1.30 [HR (95%CI) = 2.755 (2.104 ~ 6.118)] 及miR-485 < 1.05 [HR (95%CI) = 2.106 (1.513 ~ 4.782)] 是影响EOC患者预后不良的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。结论 EOC患者血清miR-362及miR-485表达水平明显下调, 其低表达与EOC患者总生存率有关, 可作为EOC预后评估的生物学指标。

关键词: 上皮性卵巢癌; 微小核糖核酸-362; 微小核糖核酸-485; 临床病理特征

中图分类号: R737.31; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-035-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.007

Expression of miR-362 and miR-485 in Serum of Patients with Epithelial Ovarian Cancer and Their Correlation with Prognosis

DENG Sen-ling, LAN Dai-qun, CAO Ya-wen, FU Chun-li, HAN Xue-ru, SU Hong-e, YAN Zhi-qiang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Western Hainan, Hainan Naha 571799, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of miR-362 and miR-485 in epithelial ovarian cancer (EOC) patients and its correlation with prognosis. **Methods** The 98 cases of EOC patients and 50 cases of normal control group admitted to Central Hospital of Western Hainan from January 2017 to March 2020 were selected. The expression levels of miR-362 and miR-485 in serum of the two groups were detected. Kaplan-Meier method was used to draw survival curve, single factor and multivariate COX regression models were used to analyze the risk factors of poor prognosis in EOC patients. **Results** The expression levels of serum miR-362 (0.42 ± 0.05) and miR-485 (0.51 ± 0.08) in EOC group were significantly lower than those in control group (2.37 ± 0.96 , 1.74 ± 0.62), the differences were statistically significant ($t=17.913, 14.520$, all $P < 0.001$). Kaplan-Meier analysis showed that the low expression of serum miR-362 and miR-485 were related to the overall survival of EOC patients ($\chi^2=14.518, 12.610$, all $P < 0.001$). Multivariate COX regression analysis showed that clinical stage [HR (95%CI) = 1.904 (1.327 ~ 3.185)], lymph node metastasis [HR (95%CI) = 1.953 (1.401 ~ 3.394)], peritoneal metastasis [HR (95%CI) = 3.450 (2.617 ~ 7.105)], miR-362 < 1.30 [HR (95%CI) = 2.755 (2.104 ~ 6.118)] and miR-485 < 1.05 [HR (95%CI) = 2.106 (1.513 ~ 4.782)] were the prognostic factors affecting EOC independent risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miR-362 and miR-485 in patients with EOC were significantly down-regulated, and their low expression levels were associated with overall survival in patients with gastric cancer, which can be used as biological indicators for prognosis evaluation of EOC.

Keywords: epithelial ovarian cancer; microRNA-362; microRNA-485; clinicopathological features

上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 是妇科肿瘤中发病率较高的疾病之一, 有不典型的早期症状, 往往患者确诊时已处于晚期,

造成患者的预后差和死亡率高^[1]。微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 是一类小分子 RNA 片段, 参与 EOC 的发生发展, 对 EOC 的诊断和预后评估具

基金项目: 海南省医药卫生科研基金项目 (17A500318)。

作者简介: 邓森灵 (1986-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事临床妇产科疾病研究, E-mail: senling2019@163.com。

有较大的潜力^[2-3]。既往研究发现,妇科肿瘤中存在 miR-362 及 miR-485 异常表达,其在妇科肿瘤的诊断、预后和治疗等方面有极为重要的作用^[4-5]。因此,本研究通过检测术前 EOC 患者 miR-362 及 miR-485 表达情况,分析其预测 EOC 患者预后的价值,旨在为 EOC 的救治提供指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月 ~ 2020 年 5 月收治的 98 例 EOC 患者作为 EOC 组,年龄 35 ~ 76(56.48 ± 11.25) 岁。纳入标准: EOC 诊断参考《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》^[6];排除标准: 并发其他恶性肿瘤者,检测前接受过治疗。另选取正常女性 50 例作为对照组,年龄 34 ~ 75(55.92 ± 10.73) 岁, EOC 组和对照组的性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经患者知情同意后进行。

1.2 仪器与试剂 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪(ABI 公司), PCR 相关试剂盒购自 Qiagen 公司,离心机为 ABI 公司产品。

1.3 方法 采用前瞻性方法对 98 例 EOC 患者进行随访,截止时间 2020 年 12 月,记录患者的总生存率和无进展生存率。使用荧光定量 PCR 仪检测 miR-362 及 miR-485 水平。反应体系为 $20 \mu\text{l}$ [$1 \mu\text{l}$ 引物及探针 Mix ($20 \times$), $10 \mu\text{l}$ Taq Man 通用混合物溶液 ($2 \times$), $1.33 \mu\text{l}$ 反向转录脱氧核糖核酸, $7.67 \mu\text{l}$ 双蒸馏水]。miR-362 及 miR-485 水平采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。生存分析应用 Kaplan-Meier 法,多因素分析应用 COX 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EOC 组和对照组血清 miR-362 及 miR-485 表达水平比较 EOC 组血清 miR-362 (0.42 ± 0.05) 和 miR-485 表达水平 (0.51 ± 0.08) 明显低于对照组 (2.37 ± 0.96 , 1.74 ± 0.62), 差异均有统计学意义($t=17.913$, 14.520 , 均 $P < 0.001$)。

2.2 miR-362 及 miR-485 诊断 EOC 的价值 见图 1。miR-362 诊断 EOC 的最佳截断值为 1.30, 曲线下面积 (AUC) 为 0.882 (95%CI: 0.819 ~ 0.944), 其敏感度和特异度分别为 89.6%, 85.3%。miR-485 诊断 EOC 的最佳截断值为 1.05, AUC 为 0.830 (95%CI: 0.772 ~ 0.892), 其敏感度和特异度分别为 83.4%, 80.2%。miR-362 及 miR-485 联合诊断 EOC 的 AUC 为 0.914 (95%CI: 0.856 ~ 0.977), 其敏感度和特异度分别为 92.8%, 86.4%。

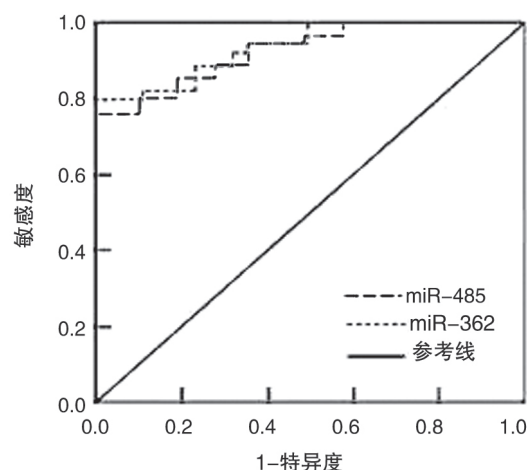


图 1 miR-362 及 miR-485 诊断 EOC 的 ROC 曲线

2.3 miR-362 及 miR-485 表达与 EOC 患者预后不良的关系 98 例 EOC 患者随访时间为 9 ~ 43 个月, 中位随访时间为 21.8 个月。生存分析显示, 低 miR-362 组 (miR-362 < 1.30) 患者总生存率 (33.8%) 明显低于高 miR-362 组 (miR-362 \geq 1.30) 的总生存率 (60.5%), 低 miR-362 组患者无进展生存率 (19.3%) 明显低于高 miR-362 组的无进展生存率 (41.6%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.518$, 11.284 , 均 $P < 0.001$)。低 miR-485 组 (miR-485 < 1.05) 患者总生存率 (38.0%) 明显低于高 miR-485 组 (miR-485 \geq 1.05) 的总生存率 (62.7%), 低 miR-485 组患者无进展生存率 (22.7%) 明显低于高 miR-485 组的无进展生存率 (42.8%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=12.610$, 9.815 , 均 $P < 0.001$)。

2.4 影响 EOC 患者预后不良的危险因素 见表 1。多因素 COX 回归分析显示, 临床分期、淋巴结转移、腹膜转移、miR-362 < 1.30 及 miR-485 < 1.05 是影响 EOC 患者预后不良的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

EOC 是常见的女性妇科癌症, 对 EOC 进行早期诊断有助于患者得到及时治疗。miRNA 是一类较为常见的非编码 RNA, 可通过调控 EOC 细胞迁移、侵袭及增殖, 在 EOC 发生中起到关键作用^[7-8]。YANG 等^[9] 研究发现, miR-362-3p 在宫颈癌中异常低表达, 对宫颈癌细胞的迁移和侵袭有抑制作用, 在宫颈癌发展及治疗中发挥重要作用。另有研究指出, miR-485-5p 在宫颈癌组织较邻近正常组织明显降低, 可抑制宫颈癌细胞的侵袭和迁移, 在宫颈癌靶向治疗中具有巨大的潜能^[10]。

本研究显示, 与对照组比较, miR-362 及 miR-485 在 EOC 组中明显下调, 提示 miR-362 及 miR-485 在 EOC 中呈低表达, 其高表达可能会抑制 EOC 的进展。YUAN 等^[11] 研究发现, 在 EOC 组织和细

胞中 miR-362 表达降低,其低表达在 EOC 进展中发挥作用,可为 EOC 的靶向治疗带来新的前景。YANG 等^[12]研究认为,miR-485-5p 在卵巢癌组织

中呈低表达,与细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡有关,检测 miR-485-5p 表达情况,有助于了解 EOC 的发病机制及指导临床的诊疗。

表 1 影响 EOC 患者预后不良的单因素及多因素 COX 回归分析

类 别	单因素			多因素		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
组织学类型	1.714	1.205 ~ 2.873	0.037	1.183	0.892 ~ 2.106	0.115
临床分期	2.152	1.506 ~ 3.408	0.005	1.904	1.327 ~ 3.185	0.026
分化程度	1.306	1.107 ~ 1.803	0.041	0.925	0.746 ~ 1.193	0.208
淋巴结转移	2.712	1.903 ~ 5.318	0.008	1.953	1.401 ~ 3.394	0.017
腹膜转移	4.280	3.528 ~ 8.173	<0.001	3.450	2.617 ~ 7.105	<0.001
miR-362 (≥ 1.30/<1.30)	3.905	2.826 ~ 7.904	<0.001	2.755	2.104 ~ 6.118	<0.001
miR-485 (≥ 1.05/<1.05)	2.942	2.105 ~ 6.630	<0.001	2.106	1.513 ~ 4.782	0.003

应用 ROC 曲线分析显示,miR-362 及 miR-485 诊断 EOC 的最佳截断值分别为 1.30 和 1.05,并对 EOC 患者的 miR-362 及 miR-485 高表达组和低表达组进行比较,发现 miR-362 低表达组和 miR-485 低表达组患者总生存率和无进展生存率较高表达组显著下降。此外,多因素 COX 回归分析显示,临床分期、淋巴结转移、腹膜转移、miR-362 < 1.30 及 miR-485 < 1.05 是影响 EOC 患者预后不良的独立危险因素。CAO 等^[13]研究显示,卵巢癌组织及细胞中 miR-362 表达下调,miR-362 通过抑制细胞增殖和迁移,进而抑制卵巢癌的进展和转移,有望作为卵巢癌诊断和治疗的潜在标志物。既往研究认为,miRNA 在 EOC 组织较癌旁正常组织表达降低,且 miRNA 的低表达与淋巴结转移及临床分期增加有关,对 EOC 患者预后不良具有极大的影响^[14]。另有研究证实,有些 miRNA 的低表达与 EOC 患者病情恶化及预后不良有关联,检测 miRNA 对 EOC 患者预后评估及指导治疗有很好的帮助^[15]。

综上所述,血清 miR-362 及 miR-485 表达水平在 EOC 中明显下调,其低表达与 EOC 患者预后不良有关,有望作为 EOC 预后评估的有效指标。

参考文献:

- [1] GAONA-LUVIANO P, MEDINA-GAONA L A, MAGAÑA-PÉREZ K. Epidemiology of ovarian cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2020, 9(4): 47.
- [2] PARIZADEH S M, JAFARZADEH-ESFEHANI R, GHANDEHARI M, et al. Circulating and tissue microRNAs as biomarkers for ovarian cancer prognosis[J]. Current Drug Targets, 2019, 20(14): 1447-1460.
- [3] 苏英杰,高晨曦,张颐. MicroRNA 在卵巢癌诊疗中的作用 [J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27 (1): 4-8.
SU Yingjie, GAO Chenxi, ZHANG Yi. Research progress on microRNA in diagnosis and treatment of ovarian cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2021, 27 (1): 4-8.
- [4] YANG Shuya, SUN Yuanjie, JIANG Dongbo, et al.

- MiR-362 suppresses cervical cancer progression via directly targeting BAP31 and activating TGF β /Smad pathway [J]. Cancer Medicine, 2021, 10(1): 305-316.
- [5] WU Shanshan, LIU Shimei, SONG Huaihua, et al. Circular RNA HIPK3 plays a carcinogenic role in cervical cancer progression via regulating miR-485-3p/FGF2 axis [J]. Journal of Investigative Medicine, 2021, 69(3): 768-774.
- [6] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南 (第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34 (7): 739-749.
Gynecological Tumor Committee of Chinese Anticancer Society. Guidelines to the diagnosis and treatment of malignant ovary tumors(4th edition) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34 (7): 739-749.
- [7] NGUYEN V, YUE Chenyang, DU K Y, et al. The role of microRNAs in epithelial ovarian cancer metastasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(19): 7093.
- [8] ZÁVESKÝ L, JANDÁKOVÁ E, WEINBERGER V, et al. Ovarian cancer: Differentially expressed microRNAs in tumor tissue and cell-free ascitic fluid as potential novel biomarkers[J]. Cancer Investigation, 2019, 37(9): 440-452.
- [9] YANG Shuya, ZHANG Xiyang, SUN Yuanjie, et al. MicroRNA-362-3p inhibits migration and invasion via targeting BCAP31 in cervical cancer[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2020, 7: 107.
- [10] DAI Yuanyuan, XIE Fengyan, CHEN Yan. Reduced levels of miR-485-5p in HPV-infected cervical cancer promote cell proliferation and enhance invasion ability [J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(7): 1348-1361.
- [11] YUAN Jialing, LI Tao, YI Ke, et al. The suppressive role of miR-362-3p in epithelial ovarian cancer[J]. Heliyon, 2020, 6(7): e04258.
- [12] YANG Y, LIU J, QIAN X, et al. MiR-485-5p improves the progression of ovarian cancer by targeting SRC in vitro and in vivo[J]. Neoplasma, 2020, 67(5): 1022-1031.

(下转第 42 页)

- imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 562-572.
- [4] TESSLER F N, MIDDLETON W D, GRANT E G. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS): A user's guide[J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 29-36.
- [5] 罗定远, 欧阳能太. 甲状腺癌分子诊断的现状与展望[J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(3):285-288.
- LUO Dingyuan, OUYANG Nengtai. The status and trends of molecular diagnosis in thyroid cancer [J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2020, 28(3): 285-288.
- [6] 黄汉艺, 曾瑜, 莫伟, 等. Tg, TgAb, TSH水平联合检测对分化型甲状腺癌的诊断价值[J]. *临床医学工程*, 2020, 27(1):41-42.
- HUANG Hanyi, ZENG Yu, MO Wei, et al. Diagnostic value of combined detection of Tg, TgAb and TSH levels in differentiated thyroid cancer [J]. *Clinical Medicine & Engineering*, 2020, 27 (1) : 41-42.
- [7] XIE Xiaochen, SHI Xiaoguang, GUAN Haixia, et al. P21-activated kinase 4 involves TSH induced papillary thyroid cancer cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24882-24891.
- [8] 王玲, 王健, 赵寅生, 等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 61-64.
- WANG Ling, WANG Jian, ZHAO Yinsheng, et al. Clinical application value of serum thyrotropin level and tissue thyrotropin receptor detection in patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1):61-64.
- [9] PARK J H, LEE Y M, LEE Y H, et al. The prognostic value of serum thyroid-stimulating hormone level post-lobectomy in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2018, 118(3): 390-396.
- [10] 王永斌, 邓智勇, 肖世闻, 等. 分化型甲状腺癌术后抑制状态下血清甲状腺球蛋白水平检测的临床诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):133-134, 138.
- WANG Yongbin, DENG Zhiyong, XIAO Shiwen, et al. Clinical value of serum non-stimulated thyroglobulin (ns-TG) in differentiated thyroid cancer (DTC) patients in after thyroidectomy [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):133-134, 138.
- [11] 李玉平, 王伦善. 血清 TSH, TPOAb 和 TGAb 水平在良恶性甲状腺结节中的鉴别诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):93-97.
- LI Yuping, WANG Lunshan. Diagnostic value of thyroid autoantibodies and TSH in thyroid nodules [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):93-97.
- [12] RAKIB S A, SHARIF S B, NAHAR A, et al. Prediction of thyroid malignancies by thyroid auto antibodies[J]. *Mymensingh Medical Journal*, 2018, 27(3): 585-595.
- [13] FELIX K, HINZ U, DOBIASCH S, et al. Preoperative serum thymidine kinase activity as novel monitoring, prognostic, and predictive biomarker in pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2018, 47(1): 72-79.
- [14] 张勇, 董晓平, 魏耀宁, 等. 血清脂氧素 A4 和细胞质胸苷激酶 1 水平与食管鳞癌恶性生物学行为的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(7): 692-695.
- ZHANG Yong, DONG Xiaoping, WEI Yaoning, et al. Correlations of serum lipoxin A4 and thymidine kinase 1 expressions with malignant biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2021, 35(7):692- 695.
- [15] 林琳, 陈日红, 许庆文, 等. 膜突蛋白和胸苷激酶 1 的表达与大肠癌生物学行为的关系[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(4):752-754.
- LIN Lin, CHEN Rihong, XU Qingwen, et al. Correlation between the expression of membrane-organizing extension spike protein and thymidine kinase 1 with the biological behaviors of colorectal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2018, 35(4):752-754.
- [16] NING Shufang, WEI Wene, LI Jilin, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA19-9 and CA72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients[J]. *Journal of Cancer*, 2018, 9(3): 494-501.
- [17] 刘静, 班灵英, 曹鹏. 超声在桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(15):176-177.
- LIU Jing, BAN Lingying, CAO Peng. The application value of ultrasound in the diagnosis of hashimoto's thyroiditis complicated with papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4 (15) : 176-177.

收稿日期: 2021-10-20

修回日期: 2021-12-31

(上接第 37 页)

- [13] CAO Shujun, LI Na, LIAO Xihong. MiR-362-3p acts as a tumor suppressor by targeting SERBP1 in ovarian cancer[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2021, 14(1): 23.
- [14] ZHOU Q H, ZHAO Y M, JIA L L ,et al. MiR-595 is a significant indicator of poor patient prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *European Review for*

Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(19): 4278-4282.

- [15] PRAHM K P, HØGDALL C, KARLSEN M, et al. Identification and validation of potential prognostic and predictive miRNAs of epithelial ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207319.

收稿日期: 2020-12-31

修回日期: 2022-03-09