

血清 LncRNA MALAT1 表达水平对 EB 病毒感染相关胃癌的诊断和预后价值研究

蔡 梦, 阎汉英, 王晓静 (河北北方学院附属第一医院消化内科, 河北张家口 075000)

摘要: **目的** 探讨长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs) 肺腺癌相关转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma tran 1, MALAT1) 在 EB 病毒相关胃癌 (EBV-associated gastric carcinoma, EBVaGC) 患者血清中的表达及与患者预后的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月~2017 年 1 月河北北方学院附属第一医院消化内科收治的 233 例胃癌患者为研究对象, 根据 EBV DNA 结果将患者分为 EBV DNA 阳性组 ($n=123$) 和 EBV DNA 阴性组 ($n=110$); 同时选取在该院进行健康体检的志愿者 100 例为对照组。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 LncRNA MALAT1 水平; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 LncRNA MALAT1 水平对 EBVaGC 患者诊断的敏感度及特异度; 利用 Kaplan-Meier 法分析 LncRNA MALAT1 表达与患者生存时间的关系; 采用多因素 COX 回归风险模型分析 EBVaGC 患者的预后影响因素。**结果** EBV DNA 阳性组 EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达水平高于 EBV DNA 阴性组和健康对照组 (1.27 ± 0.03 vs 1.12 ± 0.05 , 0.96 ± 0.04), 差异有统计学意义 ($F=1620.239$, $P=0.000$); EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达与年龄、主癌位置、脉管癌栓、肿瘤直径、肿瘤组织学类型、神经侵犯、浸润深度无关 ($t=1.320 \sim 1.970$, 均 $P > 0.05$), 与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、Lauren 分型有关 ($t=4.880 \sim 29.748$, 均 $P=0.000$); ROC 结果显示, LncRNA MALAT1 预测 EBVaGC 患者的曲线下面积 (AUC) 为 0.863 (95%CI: 0.811 ~ 0.906), 敏感度和特异度分别为 92.68%, 81.00%; Kaplan-Meier 分析结果显示, LncRNA MALAT1 高表达组患者五年累积生存率 34.62% (27/78) 显著低于低表达组 57.78% (26/45), 差异有统计学意义 (Log rank $\chi^2=6.944$, $P=0.008$); COX 结果显示, 年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、LncRNA MALAT1 高表达均是影响 EBVaGC 患者生存状况的危险因素。**结论** EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达水平上调, 与 EBV 感染相关胃癌的进展和预后密切相关, 可作为诊断 EBVaGC 患者的潜在血清标志物。

关键词: 胃癌; EB 病毒相关胃癌; 肺腺癌相关转录物 1

中图分类号: R735.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 03-103-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.018

Diagnostic and Prognostic Value of Serum LncRNA MALAT1 Expression in Gastric Cancer Associated with Epstein-Barr Virus Infection

CAI Meng, YAN Han-ying, WANG Xiao-jing (Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding RNAs (LncRNAs) metastasis-associated lung adenocarcinoma tran 1 (MALAT1) in the sera of patients with EBV-associated gastric carcinoma (EBVaGC) and the relationship with patient prognosis. **Methods** A total of 233 patients with gastric admitted to the Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2015 to January 2017 were selected as the research objects. According to the EBV DNA results, the patients were divided into EBV DNA positive group ($n=123$) and EBV DNA negative group ($n=110$). At the same time, 100 healthy volunteers in the Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the control group. Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) method was performed to detect the level of serum LncRNA MALAT1. Subject work characteristic (ROC) curves to analyze the sensitivity and specificity of LncRNA MALAT1 levels for the diagnosis of EBVaGC patients. Kaplan-Meier method was performed to analyze the relationship between the expression of different LncRNA MALAT1 and the survival time of patients; multivariate COX regression risk model was performed to analyze the prognostic factors of EBVaGC patients. **Results** The expression level of LncRNA MALAT1 in serum of EBV DNA positive group was higher than that of EBV DNA negative group and healthy control group (1.27 ± 0.03 vs 1.12 ± 0.05 , 0.96 ± 0.04), and the difference was statistically significant ($F=1620.239$, $P=0.000$). The

基金项目: 2021 年市级科技计划自筹经费项目 (编号 2121149D)。

作者简介: 蔡梦 (1984-), 女, 本科, 护师, 主要从事消化内科相关方向研究, E-mail: 642518243@qq.com。

通讯作者: 阎汉英 (1993-), 女, 本科, 护师, 主要从事消化内科相关方向研究, E-mail: 15369305716@163.com。

expression of LncRNA MALAT1 in serum of EBVaGC patients was not related to age, main tumor location, vascular tumor thrombus, tumor diameter, tumor histological type, nerve invasion, depth of invasion and location of occurrence ($t=1.320 \sim 1.970$, all $P=0.000$), while was related to gender, degree of differentiation, lymph node metastasis, TNM stage and Lauren type ($t=4.880 \sim 29.748$, all $P=0.000$). The ROC results showed that the AUC of LncRNA MALAT1 predicting EBVaGC was 0.863 (95%CI: 0.811 ~ 0.906), with a corresponding sensitivity and specificity of 92.68%, 81.00%, respectively. The results of Kaplan-Meier analysis showed that the 5-year cumulative survival rate of LncRNA MALAT1 high expression group was 34.62% (27/78), which was significantly lower than that of low expression group 57.78% (26/45), and the difference was statistically significant (Log rank $\chi^2=6.944$, $P=0.008$). COX results showed that age, degree of differentiation, lymph node metastasis, TNM stage, and high expression of LncRNA MALAT1 were all risk factors affecting the survival of EBVaGC patients. **Conclusion** The up-regulation of LncRNA MALAT1 expression in serum of EBVaGC patients is closely related to the progression and prognosis of Epstein-Barr virus infector-associated gastric cancer, which may be used as a potential serum marker for the diagnosis of EBVaGC patients.

Keywords: gastric carcinoma; EBV-associated gastric carcinoma; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1

胃癌 (gastric carcinoma, GC) 在中国所有恶性肿瘤中的发病率位居第二位^[1-2], 是全球癌症死亡的第三大原因^[3]。EB病毒相关胃癌 (EBV-associated gastric carcinoma, EBVaGC) 是一种与EBV感染相关的常见恶性肿瘤。根据地理分布, EBVaGC 约占所有胃癌的 1.3% ~ 30.9%, 全球平均占所有胃癌的 8.9%, 每年约有 75 000 例新诊断^[4-5]。因此, 寻找有效的分子靶点以促进对 EBVaGC 患者的诊断及预后非常重要。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs) 是不编码蛋白质的功能性 RNA^[6]。新出现的证据表明 LncRNA 与 GC 肿瘤发生和进展密切相关^[7]。LncRNA 肺腺癌相关转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma tran 1, MALAT1) 长 6.5 kb, 最初发现于肺肿瘤组织中^[7]。研究表明 LncRNA MALAT1 在多种肿瘤组织中呈高表达, 包括胃癌组织^[9]。但其在 EBVaGC 患者血清中的表达及其诊断与预后评估价值尚不明确, 基于此, 本研究通过检测 EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 的表达情况, 探讨其对 EBVaGC 疾病的诊断以及预后评估价值, 以期对 EBV 相关胃癌的诊断、治疗提供一定参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月 ~ 2017 年 1 月河北北方学院附属第一医院消化内科收治的 233 例患者为研究对象, 采集各组外周静脉血并采用荧光定量 PCR 法检测 EBV-DNA, 并根据 EBV DNA 结果将患者分为 EBV DNA 阳性组 ($n=123$), 男性 96 例, 女性 27 例, 年龄 38 ~ 79 (62.35 ± 8.59) 岁; EBV DNA 阴性组 ($n=110$), 男性 75 例, 女性 25 例, 年龄 38 ~ 78 (61.29 ± 8.21) 岁; 同时选取在本院进行健康体检的志愿者 100 例为对照组, 其中男性 68 例, 女性 32 例, 年龄 38 ~ 78 (61.95 ± 7.66) 岁, 三组年龄、性别比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。纳入标准: ①所有受试者均经组织病理

学确诊; ② EBVaGC 患者均为幽门螺旋杆菌阴性; ③未接受任何术前治疗; ④健康体检人群 EB 病毒检测均为阴性。排除标准: ①继发性恶性肿瘤; ②存在严重的心脏病, 如急性心肌梗死、心律失常和心力衰竭; ③存在全身性疾病, 如肝衰竭、多器官功能障碍综合征和慢性肾病; ④临床资料不完整者。研究经过我院道德伦理委员会批准通过, 样品采集均获得所有参与者的知情同意, 符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 货号: 15596026], Prime Script II 1st Strand cDNA 合成试剂盒 (上海百赛生物技术股份有限公司, 货号: RR055B), SYBR Premix Ex Taq 试剂盒 (武汉科昊佳生物科技有限公司, 货号: RR420A), Bio-Rad Real-Time PCR System (美国 Applied Biosystems 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 所有研究对象均于清晨空腹状态下采集静脉血 4 ~ 5 ml, 常规静置 30 min, 在 3 000 r/min 条件下离心 10 min, 分离提取上层血清, 置于低温冰箱中, -80°C 保存待测。

1.3.2 qRT-PCR 法检测血清中 LncRNA MALAT1 水平: 根据制造商的说明, 使用 Trizol 提取试剂盒从血清中提取总 RNA。用 Prime Script II 1st Strand cDNA 合成试剂盒 (TaKaRa Bio) 对总 RNA 进行逆转录合成 cDNA。

使用 SYBR Premix Ex Taq (TliRNase H Plus; TaKaRa Bio) 试剂盒在 Bio-Rad Real-Time PCR System (Bio-Rad, 美国) 上进行 qRT-PCR 测定。PCR 反应条件为: 95°C 15 min; 95°C 10 s, 60°C 20 s, 40 个循环。以 GAPDH 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法对血清中 LncRNA MALAT1 表达水平进行相对定量分析。PCR 引物序列: LncRNA MALAT1 正向引物 5'- TGGGATGGTCTTAACAGGGA-3', 反向引

物 5'-CCTGAAGGTGTTTCGTGCCAA-3', GAPDH 正向引物 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3', 反向引物 5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'。

1.3.3 随访: 每3个月以门诊或电话的形式进行一次定期随访, 询问记录患者的生存时间, 随访开始时间从出院起计算, 随访时间为5年, 截止时间为2022年1月, 终点事件定义为患者死亡。

1.4 统计学分析 通过SPSS 22.0进行统计学分析, 计量资料经正态分布和方差齐性检验后表示为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 组间比较行 *t* 检验; 计数资料表示为 *n*, 组间比较采用 χ^2 检验, 多组数据比较利用单因素方差分析, 进一步两两比较进行 SNK-*Q* 分析; 利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价 LncRNA MALAT1 水平对 EBVaGC 的预测价值; Kaplan-Meier 法分析不同 LncRNA MALAT1 表达水平与患者生存时间的关系, 并绘制生存曲线; 多因素 COX 回归风险模

型分析 EBVaGC 患者的预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 的表达 研究结果显示 EBV DNA 阳性组 EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达水平 (1.27 ± 0.03) 高于 EBV DNA 阴性组患者 (1.12 ± 0.05) 和健康对照组 (0.96 ± 0.04), 差异具有统计学意义 ($F = 1\ 620.239, P < 0.05$)。

2.2 血清中 LncRNA MALAT1 表达与 EBVaGC 患者临床病理参数的相关性研究 见表1。LncRNA MALAT1 在 EBVaGC 患者血清中的表达与患者年龄、主癌位置、脉管癌栓、肿瘤直径、肿瘤组织学类型、神经侵犯、浸润深度无关 (均 $P > 0.05$), 与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、Lauren 分型有关 (均 $P < 0.05$)。

表1 EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达与临床病理参数的相关性 ($n=123, \bar{x} \pm s$)

| 类别 | <i>n</i> | LncRNA MALAT1 相对表达量 | <i>t/F</i> | <i>P</i> | |
|-----------|------------|---------------------|-------------|----------|-------|
| 性别 | 男 | 96 | 1.28 ± 0.04 | 6.265 | 0.000 |
| | 女 | 27 | 1.23 ± 0.02 | | |
| 年龄 (岁) | >50 | 58 | 1.28 ± 0.05 | 1.485 | 0.140 |
| | ≤ 50 | 65 | 1.27 ± 0.02 | | |
| 主癌位置 | 胃食管结合部 | 14 | 1.26 ± 0.02 | 1.320 | 0.271 |
| | 胃底、胃体 | 39 | 1.27 ± 0.03 | | |
| | 胃窦 | 64 | 1.27 ± 0.03 | | |
| | 全胃、残胃 | 6 | 1.29 ± 0.06 | | |
| 分化程度 | 低分化 | 87 | 1.31 ± 0.04 | 17.107 | 0.000 |
| | 中+高分化 | 36 | 1.19 ± 0.02 | | |
| 淋巴结转移 | 是 | 71 | 1.30 ± 0.03 | 12.784 | 0.000 |
| | 否 | 52 | 1.23 ± 0.03 | | |
| TNM 分期 | I + II 期 | 33 | 1.12 ± 0.01 | 29.748 | 0.000 |
| | III + IV 期 | 90 | 1.33 ± 0.04 | | |
| 脉管癌栓 | 有 | 74 | 1.27 ± 0.02 | 1.546 | 0.125 |
| | 无 | 49 | 1.28 ± 0.05 | | |
| 肿瘤直径 (cm) | <5.5 | 48 | 1.27 ± 0.03 | 1.803 | 0.074 |
| | ≥ 5.5 | 75 | 1.28 ± 0.03 | | |
| 肿瘤组织学类型 | 伴淋巴样间质癌 | 5 | 1.29 ± 0.02 | 1.474 | 0.143 |
| | 非伴淋巴样间质癌 | 118 | 1.27 ± 0.03 | | |
| Lauren 分型 | 肠型 | 21 | 1.25 ± 0.02 | 4.880 | 0.003 |
| | 弥漫型 | 45 | 1.28 ± 0.03 | | |
| | 混合型 | 32 | 1.27 ± 0.02 | | |
| | 未分型 | 25 | 1.28 ± 0.05 | | |
| 神经侵犯 | 有 | 64 | 1.28 ± 0.04 | 1.731 | 0.086 |
| | 无 | 59 | 1.27 ± 0.02 | | |
| 浸润深度 | <T2 | 11 | 1.29 ± 0.05 | 1.970 | 0.051 |
| | ≥ T2 | 112 | 1.27 ± 0.03 | | |

2.3 LncRNA MALAT1 对 EBVaGC 患者的诊断价值分析 见图 1。以 EBV DNA 阳性为因变量，以 LncRNA MALAT1 表达水平为自变量进行 ROC 曲线分析，结果显示，LncRNA MALAT1 预测 EBVaGC 患者的 AUC 为 0.863 (95%CI: 0.811~0.906)，截断值为： >1.21 ，对应的敏感度为 92.68%，特异度为 81.00%。

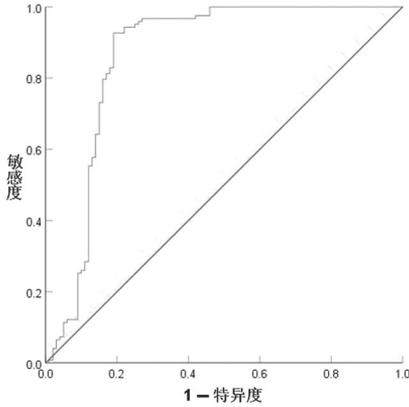


图 1 血清 LncRNA MALAT1 水平对 EBVaGC 诊断价值的 ROC 曲线

2.4 EBVaGC 患者血清 LncRNA MALAT1 水平与预后的关系 随访过程中无失访病例，随访期间生存 56 例，LncRNA MALAT1 以中位数为临界值，超出该范围判定为高表达，低于该范围定义为低表达。其中高表达者共 78 例，低表达者 45 例。

绘制五年生存曲线，Kaplan-Meier 分析结果显示，LncRNA MALAT1 高表达组患者五年累积生存率 34.62% (27/78)，平均生存时间 36.84 ± 19.40 个月，显著低于低表达组 57.78% (26/45)，平均生存时间 46.35 ± 18.18 个月，差异有统计学意义 (Log rank $\chi^2=6.944$, $P=0.008$)。见图 2。

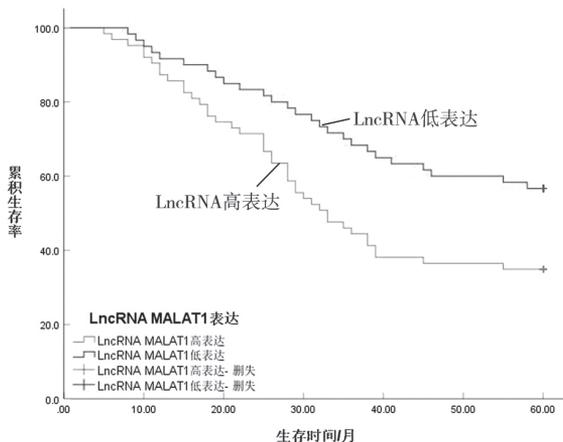


图 2 EBVaGC 患者血清 LncRNA MALAT1 水平与预后的关系

2.5 影响 EBVaGC 患者预后的单因素和多因素 COX 回归分析 见表 2。以 EBVaGC 患者是否死亡为因变量 (未死亡=0, 死亡=1)，以年龄、主

癌位置、脉管癌栓、肿瘤直径、肿瘤组织学类型、神经侵犯、浸润深度、性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、Lauren 分型为自变量进行单因素分析，结果显示年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、Lauren 分型、LncRNA MALAT1 均与 EBVaGC 患者预后相关 ($P<0.05$)。进一步行多因素 COX 回归分析，年龄 ($>50=1$, $\leq 50=0$)、分化程度 ($G2/G3=0$, $G1=1$)、淋巴结转移 (无=0, 有=1)、TNM 分期 ($I+II=0$, $III+IV=1$)、Lauren 分型 (其他=0, 弥漫型=1)、LncRNA MALAT1 (低表达=0, 高表达=1) 为自变量，结果显示年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、LncRNA MALAT1 高表达均是影响 EBVaGC 患者生存状况的独立危险因素 ($P<0.05$)，见表 3。

表 2 影响 EBVaGC 患者预后的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

| 类别 | n | 死亡 (例) | | t/F | P |
|---------------|------------|-----------|-----------|-----|--------------|
| | | 是 n=67 | 否 n=56 | | |
| 性别 | 男 | 96 | 50 | 46 | 1.006 0.316 |
| | 女 | 27 | 17 | 10 | |
| 年龄 (岁) | >50 | 58 | 20 | 38 | 17.682 0.000 |
| | ≤ 50 | 65 | 47 | 18 | |
| 主癌位置 | 胃食管结合部 | 14 | 8 | 6 | 0.330 0.954 |
| | 胃底、胃体 | 39 | 20 | 19 | |
| | 胃窦 | 64 | 36 | 28 | |
| | 全胃、残胃 | 6 | 3 | 3 | |
| 分化程度 | 低分化 | 87 | 41 | 46 | 6.466 0.011 |
| | 中+高分化 | 36 | 26 | 10 | |
| 淋巴结转移 | 是 | 71 | 26 | 45 | 21.581 0.000 |
| | 否 | 52 | 41 | 11 | |
| TNM 分期 | I + II 期 | 33 | 25 | 8 | 8.240 0.004 |
| | III + IV 期 | 90 | 42 | 48 | |
| 脉管癌栓 | 有 | 74 | 40 | 34 | 0.013 0.909 |
| | 无 | 49 | 27 | 22 | |
| 肿瘤直径 (cm) | <5.5 | 48 | 30 | 18 | 2.046 0.153 |
| | ≥ 5.5 | 75 | 37 | 38 | |
| 肿瘤组织学类型 | 伴淋巴样间质癌 | 5 | 2 | 3 | 0.440 0.507 |
| | 非伴淋巴样间质癌 | 118 | 65 | 53 | |
| Lauren 分型 | 肠型 | 21 | 15 | 6 | 8.084 0.044 |
| | 弥漫型 | 45 | 18 | 27 | |
| | 混合型 | 32 | 18 | 15 | |
| | 未分型 | 25 | 17 | 8 | |
| 神经侵犯 | 有 | 64 | 39 | 25 | 0.158 0.691 |
| | 无 | 59 | 38 | 21 | |
| 浸润深度 | $<T2$ | 11 | 5 | 6 | 0.396 0.529 |
| | $\geq T2$ | 112 | 62 | 50 | |
| LncRNA MALAT1 | 高表达 | 63 | 41 | 22 | 5.860 0.015 |
| | 低表达 | 60 | 26 | 34 | |

表3 影响 EBVaGC 患者预后的 COX 回归分析

| 因素 | β | Sb | Wald χ^2 | P 值 | OR | 95%CI | |
|-----------------------------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 年龄 (>50=1, ≤ 50=0) | 0.430 | 0.127 | 11.489 | 0.000 | 1.538 | 1.199 | 1.973 |
| 淋巴结转移 (无 vs 有) | 0.848 | 0.361 | 5.518 | 0.018 | 2.335 | 1.151 | 4.738 |
| 分化程度 (G1 vs G2/G3) | 0.898 | 0.386 | 5.423 | 0.019 | 2.457 | 1.153 | 5.236 |
| TNM 分期 (I + II vs III + IV) | 1.053 | 0.516 | 4.167 | 0.041 | 2.867 | 1.042 | 7.882 |
| Lauren 分型 (弥漫型 vs 其他) | 0.477 | 0.453 | 1.111 | 0.292 | 1.612 | 0.663 | 3.917 |
| LncRNA MALAT1 (高表达 vs 低表达) | 0.834 | 0.379 | 4.840 | 0.028 | 2.302 | 1.095 | 4.839 |

3 讨论

EBV 是一种双链 DNA 病毒,是第一个被发现与多种人类癌症相关的病毒,包括淋巴瘤、鼻咽癌和胃癌 (EBVaGC) 等^[10-11]。其中 EBVaGC 每年的发病率为 75 000 ~ 90 000 例,是 EBV 相关肿瘤中最大的亚群,其中位生存期仅为 8.5 年^[12]。但目前 EBVaGC 的发病机制尚不明确,部分 EBVaGC 患者难以被准确诊断,预后较差,因此急需选择有效可靠的指标评估 EBVaGC 患者疾病及预后。

LncRNA 在免疫反应、血管生成、细胞增殖、凋亡、自噬、细胞迁移和侵袭等多种生物学过程中发挥着重要的作用^[13]。多项研究表明,LncRNA 也可以调节和被肿瘤免疫微环境调控,使 LncRNA 成为潜在的生物标志物和治疗靶点,从而可以改善 GC 的管理和治疗。例如,血浆 LncRNA H19 已在 GC 中得到鉴定,可作为 GC 诊断的潜在生物标志物^[13]。已证明位于染色体 11q13 上的 MALAT1 与各种类型的肿瘤有关^[15]。据报道 LncRNA MALAT1 在多种癌症中过表达,并调节癌细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡^[16]。最近的研究表明,LncRNA MALAT1 通过激活自噬,在胶质瘤和卵巢癌中促进增殖和侵袭^[17-18]。此外,LncRNA MALAT1 通过调节肝细胞癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和 GC 中的自噬来调节化疗耐药性^[18, 20]。在本研究中,EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 表达较 EBV DNA 阴性胃癌患者及健康人群中均明显升高,表明 LncRNA MALAT1 可能在 EBVaGC 疾病中发挥促癌基因的重要作用,分析其原因可能是 LncRNA MALAT1 通过多种调控因子及途径影响下游基因表达,进一步促进肿瘤的发生、发展,但其具体机制还需进一步研究。研究进一步通过相关性分析可知,LncRNA MALAT1 表达与性别、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、Lauren 分型有关,且随着肿瘤分期升高,LncRNA MALAT1 表达水平越高,表明 LncRNA MALAT1 的高表达可促进 EBVaGC 相关胃癌进展,与肿瘤转移、增殖等关系密切,可能作为临床判断 EBVaGC 疾病进展的血清学指标,从而为

临床 EBVaGC 的筛查、诊断、治疗提供可靠的病理学依据;根据 ROC 结果发现 LncRNA MALAT1 对诊断 EBVaGC 疾病有较好的敏感度和特异度,表明 LncRNA MALAT1 可能作为诊断该疾病的潜在标志物。经过绘制生存曲线结果显示 LncRNA MALAT1 高表达患者五年累积生存率显著低于低表达患者,推测 LncRNA MALAT1 是评估 EBVaGC 胃癌患者不良预后的生物标志物,提示 LncRNA MALAT1 可在一定程度反映 EBVaGC 胃癌患者生存期,可为临床评估预后提供有效信息,此外其表达升高不利于患者生存预后也提示临床可通过降低 LncRNA MALAT1 表达水平,降低 EBVaGC 患者不良预后发生率,提高生存率;研究发现年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期、LncRNA MALAT1 高表达均是影响 EBVaGC 患者生存状况的危险因素,有望成为 EBVaGC 患者预后预测的无创生物标志物,提示临床 LncRNA MALAT1 高表达的患者,可以在手术后进行严密的随访及观察,在必要的时候给予患者恰当的辅助治疗,以期改善患者的预后。上述结果可能为 LncRNA MALAT1 参与 EBVaGC 的发生提供依据,但本研究只分析了血清中 LncRNA MALAT1 表达单独诊断 EBVaGC 的价值,后续研究可进一步分析其与肿瘤标志物联合检测对 EBVaGC 的诊断价值,更多作用机制尚需深入研究。

综上所述,EBVaGC 患者血清中 LncRNA MALAT1 呈高表达与 EBVaGC 患者临床特征密切相关,可作为 EBVaGC 胃癌患者预后不良的生物标志物,为 EBVaGC 的致病机制研究提供新思路,对临床诊断 EBVaGC 和评估生存预后具有重要价值。

参考文献:

- QIU Miaozhen, HE Caiyun, LU Shixun, et al. Prospective observation: Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA load in EBV-associated gastric carcinoma patients[J]. International Journal of Cancer, 2020, 146(1): 272-280.
- 王允,申重阳,韩建军,等.胃癌并发 Hp 感染患者血清 miR-101,HSP-70,IL-1 β 表达水平与肿瘤增殖和侵袭力的相关性研究[J].现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 17-22, 36.

- WANG Yun, SHEN Chongyang, HAN Jianjun, et al. Serum miR-101, HSP-70 and IL-1 β in gastric cancer patients with Hp infection correlation between expression level and Tumor proliferation and invasion[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 17-22, 36.
- [3] SONG Lusheng, SONG M, CAMARGO M C, et al. Identification of anti-*Epstein-Barr* virus (EBV) antibody signature in EBV-associated gastric carcinoma[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 858-867.
- [4] YANG Jing, LIU Zhifeng, ZENG Bin, et al. *Epstein-Barr* virus-associated gastric cancer: A distinct subtype[J]. Cancer Letters, 2020, 495: 191-199.
- [5] HUI Dayang, CHEN Jianning, JIANG Ye, et al. CD44+CD24-/low sphere-forming cells of EBV-associated gastric carcinomas show immunosuppressive effects and induce Tregs partially through production of PGE2[J]. Experimental Cell Research, 2020, 390(2): 111968.
- [6] ZHANG Jing, LI Xiaohan, HU Jingjin, et al. Long noncoding RNAs involvement in *Epstein-Barr* virus infection and tumorigenesis[J]. Virology Journal, 2020, 17(1): 51.
- [7] WANG Kehao, YU Xiaoyu, TAO Bilin, et al. Downregulation of LncRNA HCP5 has inhibitory effects on gastric cancer cells by regulating DDX21 expression[J]. Cytotechnology, 2021, 73(1): 1-11.
- [8] ZHAO Cuiting, ZONG Zhihong, ZHU Qing, et al. The LncRNA MALAT1 participates in regulating coronary slow flow endothelial dysfunction through the miR-181b-5p-MEF2A-ET-1 axis[J]. Vascular Pharmacology, 2021, 138: 106841.
- [9] 胡志立, 张明明. MALAT1 参与胃癌发生发展机制的研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(1): 195-198.
HU Zhili, ZHANG Mingming. Research progress on the mechanism of MALAT1 involved in the occurrence and development of gastric cancer[J]. Clinical Research and Practice, 2022, 7(1): 195-198.
- [10] WANG Hanqing, ZHOU Lei, YANG Yang, et al. Screening and identification of key genes in EBV-associated gastric carcinoma based on bioinformatics analysis[J]. Pathology Research and Practice, 2021, 222: 153439.
- [11] WANG Zeyang, LÜ Zhi, XU Qian, et al. Identification of differential proteomics in *Epstein-Barr* virus-associated gastric cancer and related functional analysis[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 368.
- [12] DONG Min, GONG Liping, CHEN Jianning, et al. EBV-miR-BART10-3p and EBV-miR-BART22 promote metastasis of EBV-associated gastric carcinoma by activating the canonical Wnt signaling pathway[J]. Cellular Oncology (Dordrecht), 2020, 43(5): 901-913.
- [13] XU Hao, ZHOU Jie, TANG Jin, et al. Identification of serum exosomal LncRNA MIAT as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(8): e23323.
- [14] 李超, 王辉, 洪建, 等. 胃癌组织 LncRNA H19, miR-141 表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系 [J]. 山东医药, 2019, 59(19): 5-9.
- LI Chao, WANG Hui, HONG Jian, et al. Expression changes of LncRNA H19 and miR-141 in gastric cancer tissues and their relationships with clinicopathological features and prognosis[J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59(19): 5-9.
- [15] 王新庄, 孟建涛. 慢性心力衰竭患者血清 LncRNA MALAT1 的表达水平及其临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 141-144.
WANG Xinzhuang, MENG Jiantao. Expression of LncRNA MALAT1 in peripheral blood of patients with chronic heart failure and its clinical significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 141-144.
- [16] ZHANG Yunfei, LI Changsheng, ZHOU Yi, et al. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via LncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer[J]. Life Sciences, 2020, 244: 117280.
- [17] 陈小丽, 黄达, 吴碧莹, 等. LncRNA MALAT1/miR-101-3p/SMAD2 分子轴调控胶质瘤细胞上皮间质转化的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(24): 3005-3009.
CHEN Xiaoli, HUANG Da, WU Biying, et al. Mechanism of LncRNA MALAT1/miR-101-3p/SMAD2 axis modulated epithelial mesenchymal transition of glioma cells[J]. Chinese Journal of Immunology, 2021, 37(24): 3005-3009.
- [18] 杨珠兰, 郑丽澜, 陈玉芬. 非编码 RNA MALAT1 和 ANRIL 在卵巢癌患者组织中的表达情况及与临床病理的关系 [J]. 中国性科学, 2021, 30(6): 49-51.
YANG Zhulan, ZHENG Lilan, CHEN Yufen. Expressions of non-coding RNA MALAT1 and ANRIL in ovarian cancer tissues and their relationships with clinicopathology[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2021, 30(6): 49-51.
- [19] 孙永康, 颜学波, 朱泽民, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 在肝细胞癌发生发展中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 704-708.
SUN Yongkang, YAN Xuebo, ZHU Zemin, et al. Role of long non-coding RNA MALAT1 in the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(3): 704-708.
- [20] 马乐, 宫蕾, 李茜, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤增殖、凋亡的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(9): 1803-1809.
MA Le, GONG Qiang, LI Qian, et al. Effects of long non-coding RNA MALAT1 on proliferation and apoptosis of diffuse large B cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2021, 43(9): 1803-1809.
- [21] 丁立贤, 刘明, 李国东. 长链非编码 RNA-MALAT1 在胃癌中的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(8): 665-668.
DING Lixian, LIU Ming, LI Guodong. Research progress of long non-coding RNA-MALAT1 in gastric cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2020, 26(8): 665-668.

收稿日期: 2022-09-09

修回日期: 2022-12-05