

# 非小细胞肺癌患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达水平及其与免疫微环境及预后的相关性分析

刘捷<sup>1</sup>, 杨玲玲<sup>1</sup>, 程秋霞<sup>2</sup>, 高瞻<sup>2</sup> (1. 重庆医科大学附属巴南医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400054; 2. 陆军军医大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400037)

**摘要:** 目的 探讨血清微小核糖核酸 (micro RNA, miRNAs) -873 和微小核糖核酸 -138-5p 表达与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 以及预后的关系。方法 选择 2019 年 2 月 ~ 2021 年 2 月重庆医科大学附属巴南医院收治的 108 例 NSCLC 患者 (NSCLC 组) 和 65 例门诊体检的健康志愿者 (对照组)。实时荧光定量聚合酶链反应检测血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达, 多重免疫荧光染色法检测 TIME 指标, 出院后定期随访。Pearson 分析血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达与 TIME 指标的相关性, Kaplan-Meier 和 COX 比例风险回归分析 miR-873, miR-138-5p 与 NSCLC 患者预后的关系。结果 与对照组比较, NSCLC 组血清 miR-873 ( $1.02 \pm 0.23$  vs  $3.15 \pm 0.82$ ) 和 miR-138-5p ( $1.21 \pm 0.26$  vs  $3.54 \pm 0.92$ ) 表达降低, 差异具有统计学意义 ( $t = -25.426, -24.769$ , 均  $P < 0.05$ )。TNM 分期 III ~ IV 期、低中度分化患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达低于 TNM 分期 I ~ II 期、高度分化患者 ( $t = 9.615, 10.253; 6.889, 3.361$ , 均  $P < 0.05$ )。血清 miR-873, miR-138-5p 表达与 PD-1, PD-L1, CD4 和 CD8 H 值呈负相关 ( $r = -0.418 \sim -0.673$ , 均  $P < 0.05$ )。低表达 miR-873 和 miR-138-5p 的 NSCLC 患者 OS 生存率低于高表达 miR-873 和 miR-138-5p 的 NSCLC 患者 (Log-Rank  $\chi^2 = 4.724, 5.607, P < 0.05$ )。TNM 分期 III ~ IV 期是 NSCLC 患者不良预后的危险因素 ( $P < 0.05$ ), miR-873, miR-138-5p 是保护因素 ( $P < 0.05$ )。结论 NSCLC 患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达下调, 且与 TIME 以及低生存率有关。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 肿瘤免疫微环境; 微小核糖核酸 -873; 微小核糖核酸 -138-5p

**中图分类号:** R734.2; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-023-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.005

## Analysis of the Relationship between Serum miR-873 and miR-138-5p Expression and Immune Microenvironment and Prognosis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

LIU Jie<sup>1</sup>, YANG Lingling<sup>1</sup>, CHENG Qiuxia<sup>2</sup>, GAO Zhan<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ba'nán Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400054, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of the Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum micro RNA (miRNAs) -873 and micro RNA-138-5p expression and tumor immune microenvironment (TIME) and prognosis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 108 NSCLC patients (NSCLC group) and 65 healthy volunteers (control group) who were admitted to Ba'nán Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from February 2019 to February 2021 were selected. Real-time quantitative fluorescence polymeric chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression of miR-873 and miR-138-5p in serum, and multiple immunofluorescence staining was used to detect tumor immune microenvironment indicators. Regular follow-up was conducted after discharge. Pearson analyzed the correlation between the expression of miR-873 and miR-138-5p in serum and the TIME index, and Kaplan-Meier and COX proportional risk regression analyzed the relationship between miR-873 and miR-138-5p and the prognosis of NSCLC patients. **Results** Comparison with control group, the expressions of miR-873 ( $1.02 \pm 0.23$  vs  $3.15 \pm 0.82$ ) and miR-138-5p ( $1.21 \pm 0.26$  vs  $3.54 \pm 0.92$ ) in serum of NSCLC group were decreased, and the differences were statistically significant ( $t = -25.426, -24.769$ , all  $P < 0.05$ ). The expressions of serum miR-873 and miR-138-5p of patients with low-to-moderate differentiation in TNM stages III to IV were lower than those with highly differentiated patients in TNM stages I to II ( $t = 9.615, 10.253; 6.889, 3.361$ , all  $P < 0.05$ ). The expressions of miR-873 and miR-138-5p

**基金项目:** 重庆市巴南区科学技术科研项目 (2021-41): IGS/LABA 直接转换为双支扩剂欧乐欣治疗 COPD 患者的有效性及安全性研究。

**作者简介:** 刘捷 (1989-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肺部肿瘤治疗, E-mail: 1572309385@163.com。

**通讯作者:** 杨玲玲 (1985-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 肺癌诊治, E-mail: 1860230437@163.com。

in serum were negatively correlated with the values of PD-1, PD-L1, CD4 and CD8 H ( $r=-0.418 \sim -0.673$ , all  $P < 0.05$ ). The OS survival rate of NSCLC patients with low expression of miR-873 and miR-138-5p was lower than that of those with high expression of miR-873 and miR-138-5p (Log-Rank  $\chi^2=4.724, 5.607$ ,  $P < 0.05$ ). TNM stage III ~ IV was a risk factor for poor prognosis in patients with NSCLC ( $P < 0.05$ ), and miR-873 and miR-138-5p were protective factors ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expressions of miR-873 and miR-138-5p in serum of NSCLC patients are down-regulated, which is related to TIME and low survival rate.

**Keywords:** non-small cell lung cancer; tumor immune microenvironment; micro RNA-873; micro RNA-138-5p

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全世界癌症相关死亡的主要原因, 我国是 NSCLC 高负担国家, 据 2020 年全球癌症统计我国有 82 万例肺癌新诊断病例和 71.5 万例肺癌相关死亡病例<sup>[1-2]</sup>。肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME) 是肿瘤细胞赖以生存的周围微环境, 利于肿瘤细胞生长、增殖和侵袭, 并参与免疫抑制和促进治疗耐药性, 在 NSCLC 的发生、侵袭和转移过程中起到作用<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸 (micro RNA, miRNAs) 参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭和免疫逃逸等生物学过程, 可通过调节免疫细胞功能影响 TIME, 进而影响肿瘤进展<sup>[4]</sup>。miR-873 是肿瘤诊断和预后的分子标志物, 已被证实可通过调控其靶基因表达参与癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等过程, 与肝细胞癌、结直肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤密切相关<sup>[5]</sup>。miR-138-5p 在胰腺癌、鼻咽癌、乳腺癌等多种癌症中被发现充当肿瘤抑制基因, miR-138-5p 表达缺失与癌细胞增殖、侵袭和癌症不良预后有关<sup>[6]</sup>。miR-873 和 miR-138-5p 在 NSCLC 的报道十分少见, 其在 NSCLC 的表达特点以及临床意义尚不清楚, 鉴于此本研究拟探讨血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达与 NSCLC 患者免疫微环境以及预后的关系, 以期为临床 NSCLC 治疗和预后分析提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 2 月 ~ 2021 年 2 月重庆医科大学附属巴南医院收治的 108 例 NSCLC 患者 (NSCLC 组), 男性 65 例, 女性 43 例; 年龄  $\geq 60$  岁 60 例,  $< 60$  岁 48 例; 肿瘤直径  $\geq 3$  cm 57 例,  $< 3$  cm 51 例; 病理类型: 鳞癌 82 例, 腺癌 26 例; 分化程度: 低中度分化 72 例, 高度分化 36 例; TNM 分期: I ~ II 期 59 例, III ~ IV 期 49 例。纳入标准: ①经穿刺活检或手术获得组织标本, 病理学证实为 NSCLC; ②入组前未接受任何形式的化疗、放疗或靶向药物治疗; ③有完整的临床资料; ④标本的采集和处理符合临床试验的伦理规范和操作规程。排除标准: ①其它部位原发恶性肿瘤; ②血液肿瘤、血液疾病和免疫系统疾病。另选择同期于我院门诊体检中心体检的 65 例健康志愿者为对照组, 男性 39 例, 女性 26 例, 年龄  $\geq 60$  岁 42 例,

$< 60$  岁 23 例, 两组性别和年龄分布比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 miRNeasy Serum/Plasma Kit 试剂 (德国 QIAGEN 公司); Primer Script RT 试剂盒, SYBR Green PCR Kit (日本 Takara 公司); Veriti PCR 仪 (美国赛默飞公司); Vectra 全自动定量病理成像分析系统 (美国 PerkinElmer)。

## 1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-873, miR-138-5p 表达: 所有患者入组次日清晨 (对照组体检当日) 采集静脉血 3ml 注入干燥试管, 待血液凝固后离心 (相对离心力  $3\ 024 \times g$ , 时间 5min) 获得血清,  $-80^\circ\text{C}$  保存。取血清样本, miRNeasy Serum/Plasma Kit 试剂提取总 RNA, 使用 Primer Script RT 试剂盒将总 RNA 反转录为 cDNA。SYBR Green PCR Kit 和 Veriti PCR 仪进行 qRT-PCR。反应条件:  $95^\circ\text{C}$  初始变性 5 min,  $95^\circ\text{C}$  20s,  $56^\circ\text{C}$  退火 30s,  $72^\circ\text{C}$  延伸 1min, 35 个循环,  $72^\circ\text{C}$  最终延伸 5 min。反应体系: SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>™</sup> II ( $2 \times$ )  $12.5 \mu\text{l}$ , dNTP  $1.6 \mu\text{l}$ , Taq DNA 聚合酶  $1 \mu\text{l}$ , 上下游引物  $10 \mu\text{mol/L}$  各  $1 \mu\text{l}$ , 加反应缓冲液至  $25 \mu\text{l}$ 。引物序列: miR-873 的正向引物为 5'-GGGGCAGGAAGTTGTGAG-3', 反向引物为 5'-GTGTGGTGTGGTATGTGTG-3'。miR-138-5p 的正向引物为: 5'-CTAGAGCTCAACTGAAGTGGCTAACTG-3', 反向引物为 5'-GCTAGGCGTTGAAGTTCTGCCTAAATGC-3'。 $\beta$ -actin (内参), 上游: 5'-TGCCTGACATTAAGGAGAA-3', 下游: 5'-AAGGAA GGCTGGAAGAGT-3'。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 miR-873 和 miR-138-5p 相对表达量。

1.3.2 多重免疫荧光染色法检测 TIME 指标: 取肺癌组织石蜡标本, 经脱蜡、水化,  $10 \text{ mmol/L}$  枸橼酸钠缓冲液孵育 10 min, 微波 20 min,  $0.3 \text{ g/dl}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  处理抑制内源性过氧化物酶活性,  $5 \text{ g/dl}$  脱脂奶粉孵育阻断非特异性结合, PBS 洗涤。加入一抗、二抗孵育、漂洗。多重免疫组织化学试剂盒进行荧光标记, DAPI 染料复染、封片, 全自动定量病理成像分析系统进行分析,  $1^+$ ,  $2^+$ ,  $3^+$  表示阳性程度,  $1^+$  弱阳性,  $2^+$  中等程度阳性,  $3^+$  强阳性, 采用组织化学评分 (H 值) 分析 TIME 中 CD3, CD4, CD8,

CD68 和 CD163, 叉头状转录因子 3 (forked head transcription factor 3, FOXP3)、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T-cell immunoglobulin mucin molecule 3, TIM3)、程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 和程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的蛋白表达情况,  $H$  值 =  $[(3^+) \% \times 3 + (2^+) \% \times 2 + (1^+) \% \times 1] \times 100^{[7]}$ 。

1.3.3 随访: NSCLC 患者出院后定期电话随访和门诊复查, 随访截止 2022 年 6 月。记录随访期间 NSCLC 患者生存情况。总生存 (overall survival, OS) 时间定义为自术后至全因死亡或随访截止时间。

1.4 统计学分析 SPSS 25.00 进行数据录入和分析, 经 K-S 法检验 miR-873, miR-138-5p 和 TIME 指标符合正态分布以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 student- $t$  检验。Pearson 分析血清 miR-873, miR-138-5p 表达与 TIME 指标的相关性。Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-873 和 miR-138-5p 表达下 NSCLC 患者生存曲线, Log-Rank 检验生存率的差异。COX 比例风险

回归模型分析影响 NSCLC 患者预后的危险因素。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 NSCLC 组和对照组血清 miR873,miR1385p 表达比较 见表 1。NSCLC 组血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达低于对照组, 差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 NSCLC 组和对照组血清 miR-873,miR-138-5p 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	NSCLC 组 ( $n=108$ )	对照组 ( $n=65$ )	$t$ 值	$P$ 值
miR-873 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	$1.02 \pm 0.23$	$3.15 \pm 0.82$	-25.426	0.001
miR-138-5p ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	$1.21 \pm 0.26$	$3.54 \pm 0.92$	-24.769	0.001

2.2 NSCLC 血清 miR-873, miR-138-5p 表达与患者临床病理特征的关系 见表 2。TNM 分期 III ~ IV 期、低中度分化患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达低于 TNM 分期 I ~ II 期、高度分化患者 (均  $P < 0.05$ ) , 不同性别、年龄分布、病理类型、肿瘤直径之间血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ) 。

表 2 不同 NSCLC 临床病理特征患者血清 miR-873,miR-138-5p 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

类 别		$n$	miR-873 ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	$t$	$P$	miR-138-5p ( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )	$t$	$P$
性别	男	65	$0.99 \pm 0.25$	1.860	0.066	$1.19 \pm 0.30$	0.949	0.345
	女	43	$1.07 \pm 0.16$			$1.24 \pm 0.21$		
年龄 (岁)	$\geq 60$	60	$1.00 \pm 0.26$	1.132	0.260	$1.18 \pm 0.31$	1.388	0.168
	$< 60$	48	$1.05 \pm 0.18$			$1.25 \pm 0.18$		
肿瘤直径 (cm)	$\geq 3$	57	$0.98 \pm 0.25$	1.922	0.057	$1.17 \pm 0.25$	1.955	0.053
	$< 3$	51	$1.06 \pm 0.17$			$1.25 \pm 0.16$		
病理类型	鳞癌	82	$1.01 \pm 0.23$	0.796	0.428	$1.20 \pm 0.21$	0.827	0.410
	腺癌	26	$1.05 \pm 0.20$			$1.24 \pm 0.23$		
分化程度	高度分化	36	$1.15 \pm 0.09$	9.615	0.001	$1.32 \pm 0.10$	6.889	0.001
	低中度分化	72	$0.96 \pm 0.10$			$1.16 \pm 0.12$		
TNM 分期	I ~ II 期	59	$1.10 \pm 0.11$	10.253	0.001	$1.26 \pm 0.16$	3.361	0.001
	III A 期	49	$0.92 \pm 0.06$			$1.15 \pm 0.18$		

2.3 miR-873, miR-138-5p 表达与 TIME 指标的相关性 见表 3。NSCLC 患者 CD3, CD4, CD8, CD68, CD163, FOXP3, LAG3, TIM3, PD-1 和 PD-L1 的  $H$  值分别为 5.21, 4.02, 13.02, 2.02, 1.32, 1.16, 3.35, 16.02, 17.43 和 15.32。血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达与 PD-1, PD-L1, CD4, CD8 的  $H$  值呈负相关 (均  $P < 0.05$ ) , 与 CD3, CD68, CD163, FOXP3, LAG3 和 TIM3 的  $H$  值无相关性 (均  $P > 0.05$ ) 。

2.4 不同 miR-873, miR-138-5p 表达 NSCLC 患者生存比较 中位随访 21 (4 ~ 40) 月, 108 例患者中失访 5 例, 余 103 例患者在随访期间死亡 56 例, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 低表达 miR-873 ( $< 1.02$ ,  $n=52$ ) 和低表达 miR-138-5p ( $< 1.21$ ,  $n=53$ ) NSCLC 患者 OS 生存率为 34.62% (18/52) , 32.08% (17/53) , 低于高表达 miR-873 ( $\geq 1.02$ ,  $n=51$ ) 和高表达 miR-138-5p ( $\geq 1.21$ ,  $n=50$ ) NSCLC 患者的 56.86% (29/51) , 60.00% (30/50) ,

差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=4.724, 5.607$ , 均  $P < 0.05$ ), 见图 1。

表 3 miR-873, miR-138-5p 表达与 TIME 指标的相关性

TIME 指标	miR-873		miR-138-5p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD3	-0.083	0.965	-0.105	0.921
CD4	-0.503	0.000	-0.425	0.000
CD8	-0.465	0.000	-0.418	0.000
CD68	-0.115	0.242	-0.085	0.365
CD163	-0.136	0.096	-0.118	0.186
FOXP3	-0.142	0.095	-0.120	0.105
LAG3	-0.128	0.102	-0.132	0.098
TIM3	-0.189	0.079	-0.192	0.086
PD-1	-0.568	0.000	-0.551	0.000
PD-L1	-0.673	0.000	-0.642	0.000

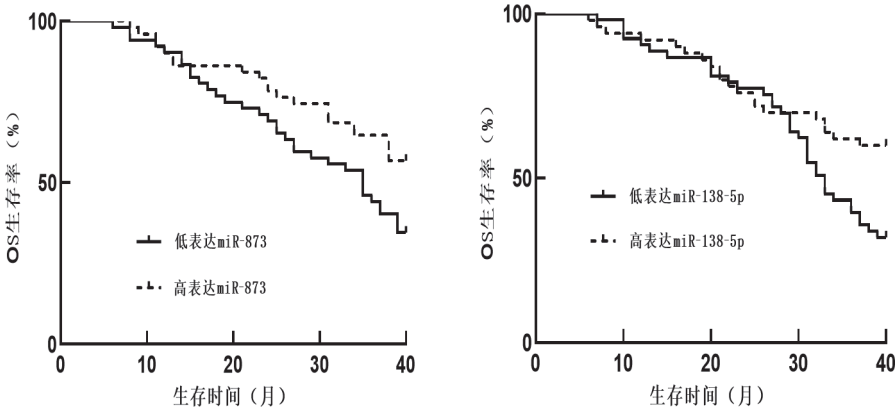


图 1 不同 miR-873, miR-138-5p 表达 NSCLC 患者生存曲线  
影响 NSCLC 生存的单因素和多因素 COX 比例风险回归

类别	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	<i>P</i> 值	HR(95%CI)	<i>P</i> 值
年龄	1.051 (0.902 ~ 1.325)	0.326	-	-
性别	0.267 (0.161 ~ 1.129)	0.506	-	-
肿瘤直径	0.250 (0.302 ~ 1.216)	0.653	-	-
病理类型	0.886 (0.741 ~ 1.377)	0.426	-	-
分化程度	1.365 (1.121 ~ 1.823)	0.016	1.077 (0.852 ~ 1.251)	0.212
TNM 分期	1.504 (1.322 ~ 4.503)	0.021	1.306 (1.128 ~ 2.719)	0.009
miR-873	0.658 (0.512 ~ 0.905)	0.000	0.602 (0.489 ~ 0.838)	0.000
miR-138-5p	0.781 (0.634 ~ 0.983)	0.000	0.736 (0.602 ~ 0.921)	0.000

3 讨论

研究显示肿瘤往往与其赖以生存的微环境相依次相行, 肿瘤免疫微环境 (TIME) 是一个极其复杂的系统, 包括细胞和非细胞成分, 如血管、成纤维细胞、免疫细胞、骨髓来源的炎症细胞、信号化学物质和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 上述细胞和非细胞成分均可与肿瘤细胞相互作用, 促使恶性细胞表型和行为, 如增殖、侵袭、上皮间

2.5 影响 NSCLC 生存的因素分析 见表 4。以 NSCLC 患者生存情况为因变量 (0=存活, 1=死亡), 纳入年龄 (赋值: 0=<60 岁, 1= $\geq 60$  岁), 性别 (赋值: 0=女, 1=男), 肿瘤直径 (赋值: 0=<3cm, 1= $\geq 3$ cm), 病理类型 (赋值: 0=鳞癌, 1=腺癌), 分化程度 (赋值: 0=高度分化, 1=低中度分化), TNM 分期 (赋值: 0= I ~ II 期, 1= III ~ IV 期), miR-873 (赋值: 0=高表达, 1=低表达), miR-138-5p (赋值: 0=高表达, 1=低表达) 为自变量。单因素 COX 比例风险回归分析结果显示分化程度、TNM 分期、miR-873, miR-138-5p 与 NSCLC 患者预后有关 ( $P < 0.05$ )。多因素 COX 比例风险回归模型 (向后逐步法筛选变量), 结果显示 TNM 分期 III ~ IV 期是 NSCLC 患者不良预后的危险因素 ( $P < 0.05$ ), miR-873 和 miR-138-5p 是保护因素 ( $P < 0.05$ )。

充质转化、血管生成和耐药等, 并影响免疫治疗应答, 与肿瘤进展和预后密切相关<sup>[8-9]</sup>。TIME 中含有大量的免疫细胞, 部分具有抑癌作用, 比如 CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞, 部分抑制免疫功能发挥促癌作用, 如调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞。miRNAs 是一种小型非编码 RNA, 能通过抑制信使 RNA 翻译或促进信使 RNA 降解在转录后水平调节基因表达, 包括癌症、心血管和代谢疾病在内的



无数生理过程和病理过程高度依赖于 miRNAs 的调节, miRNAs 在 TIME 肿瘤细胞与其周围免疫细胞相互作用过程中发挥关键作用, miRNA 可控制肿瘤细胞产生趋化因子或细胞因子, 影响免疫细胞的迁移和扩张, 直接调节 TIME 的成分, 促进效应功能、抗原呈递、表型极化和不同程度的免疫抑制, 还可通过外泌体运输到免疫细胞, 影响免疫微环境<sup>[10]</sup>。

miR-873 位于染色体 9p21.1 上, 包括 miR-873-5p 和 miR-873-3p 两个主要成员, miR-873 具有多种靶基因以及独特的催化活性、转录调控、结合等分子功能, miR-873 可通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、Wnt /  $\beta$ -Catenin, 核因子- $\kappa$   $\beta$  和丝裂原细胞外信号调节激酶 / 细胞外信号调节激酶等信号通路, 参与癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭、细胞周期、细胞干性和化疗反应等过程, 影响癌症发展<sup>[11]</sup>。研究显示 miR-873 在胃癌中表达下调, 通过靶向含 THUMP 结构域蛋白 1 抑制胃癌细胞增殖、侵袭, 并促使化疗敏感<sup>[12]</sup>。在结肠癌发病机制中, miR-873 通过靶向调节肿瘤抑制候选基因 3, 抑制癌细胞的增殖、集落形成和侵袭, 抑制癌细胞转移<sup>[13]</sup>。miR-873-5p 在乳头状甲状腺癌组织和细胞系中表达下调, 通过靶向 CXC 趋化因子配体 16 抑制 p65 和 Rel-B 磷酸化, 降低基质金属蛋白酶 1, 9 和 13 mRNA 和蛋白表达, 抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 发挥抑瘤作用<sup>[14]</sup>。本研究发现 NSCLC 患者血清 miR-873 表达降低, 且与高 TNM 分期、中低分化程度、不良预后有关。研究显示 miR-873 可能通过调节叉头框蛋白 M1 抑制癌细胞增殖、迁移和侵袭, 并增加癌细胞凋亡<sup>[15]</sup>。进一步分析 miR-873 与 TIME 指标 PD-1, PD-L1, CD4, CD8 的  $H$  值呈负相关, 表明 miR-873 可能参与 TIME 调控过程, 抑制 NSCLC 进展。分析原因: 首先, miR-873 通过直接结合 PD-L1 的 3'- 未翻译区抑制 PD-L1 的表达以及 PD-L1 下游磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路, 减弱乳腺癌细胞的干性和化疗耐药性<sup>[16]</sup>; 其次, 单核细胞通过诱导肿瘤细胞毒性, 抑制转移, 吞噬肿瘤物质和负调控 Treg 细胞, 能够抑制肿瘤的进展, 静息树突状细胞 (又称未成熟树突状细胞) 能有效地捕获抗原, 通过调节 T 细胞的活化, 参与维持自我耐受性, 抑制肺癌进展<sup>[17]</sup>, miR-873 可能通过降低单核细胞和静息树突状细胞相对比例参与 TIME 调控过程, 抑制 NSCLC 进展<sup>[18]</sup>。因此 miR-873 表达降低, 其抑癌作用减弱, 导致 NSCLC 恶性进展和不良预后的发生。

miR-138-5p 在多癌症类型表达下调, 被称为肿瘤抑制因子, 现有报道显示 miR-138-5p 通过外泌

体从乳腺癌细胞传递到肿瘤相关巨噬细胞, 下调赖氨酸特异性去甲基化酶 6B 的表达, 抑制巨噬细胞 M1 极化, 刺激 M2 极化, 抑制肿瘤进展<sup>[19]</sup>。miR-138-5p 通过抑制靶向叉头盒 C1 表达, 抑制前列腺癌细胞增殖、集落形成、细胞迁移和侵袭, 发挥肿瘤抑制基因作用<sup>[20]</sup>。miR-138-5p 还可通过靶向抑制 DEK 表达, 抑制胃癌细胞增殖和肿瘤生长<sup>[21]</sup>。miR-138-5p 在胶质瘤中下调, miR-138-5p 过表达可通过靶向抑制其靶基因高迁移率盒蛋白 13, 下调脊椎蛋白 2 的表达, 抑制胶质瘤血管生成<sup>[22]</sup>。本研究发现 NSCLC 患者血清 miR-138-5p 表达下调, 且与高 TNM 分期、中低分化程度、NSCLC 患者低生存率有关。分析 miR-138-5p 参与 NSCLC 的机制为: miR-138-5p 可能通过靶向 smad 核相互作用蛋白 1 抑制肺癌细胞增殖和迁移<sup>[23]</sup>, miR-138-5p 可直接结合到 CDK8 的 3' 未翻译区抑制细胞周期 G0/G1 期阻滞, 减缓癌细胞生长, 增加癌细胞凋亡<sup>[24]</sup>。本研究发现 miR-138-5p 与 TIME 指标 PD-1, PD-L1, CD4, CD8 的  $H$  值呈负相关, miR-138-5p 可能还参与 NSCLC 的免疫应答, 与 TIME 有关。miR-138-5p 作为一种靶向 PD-L1 的强肿瘤抑制因子<sup>[25]</sup>, 可直接下调树突细胞和 T 细胞上 PD-L1 和 PD-1 的表达, 激活免疫系统, 降低肿瘤细胞中 Ki67 和微小染色体维持蛋白 2 的表达, 抑制肿瘤生长<sup>[26]</sup>。可见 miR-138-5p 在 NSCLC 发病机制中发挥抑癌基因作用, miR-138-5p 低表达可能促使 NSCLC 恶性进展, 与不良预后有关。

综上, NSCLC 患者血清 miR-873 和 miR-138-5p 表达均较健康对照组下调, miR-873 和 miR-138-5p 表达缺失与 NSCLC 恶性病理特征以及低生存率有关。miR-873 和 miR-138-5p 可能通过调控 TIME 参与 NSCLC 发病过程。本研究创新性地为证实 miR-873, miR-138-5p 与 NSCLC 病理特征、TIME 以及预后的关系, 为 NSCLC 临床治疗提供了新的靶点, 为预后分析提供了新的标志物。不足之处在于尚不能直接证实 miR-873, miR-138-5p 与 TIME 的关系, 仍需开展体外细胞培养或构建动物模型来进一步探讨。

#### 参考文献:

- [1] 马彦娥, 苏虎艳, 王倩如, 等. 非小细胞肺癌组织中 miR-30a 和 CD73 的表达水平与预后相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 73-78.  
MA Yan'e, SU Huyan, WANG Qianru, et al. Correlation analysis of tissue miR-30a and CD73 expression levels and prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 73-78.
- [2] CAO Wei, CHEN Hongda, YU Yiwen, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China:

- a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] WANG Yuchang, CHEN Rui, WA Yue, et al. Tumor immune microenvironment and immunotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:829451.
- [4] XING Yingying, RUAN Guojing, NI Haiwei, et al. Tumor immune microenvironment and its related miRNAs in tumor progression [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 624725.
- [5] ZOU Yuhao, ZHONG Chenming, HU Zekai, et al. MiR-873-5p: a potential molecular marker for cancer diagnosis and prognosis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 11: 743701.
- [6] XU Weifeng, CHEN Beibei, KE Dianshan, et al. MicroRNA-138-5p targets the NFIB-snaill axis to inhibit colorectal cancer cell migration and chemoresistance[J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 475.
- [7] 肖真真, 朱燕娟, 刘泽鸿, 等. 非小细胞肺癌中医辨证分型与肿瘤免疫微环境的关系 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(4): 14-20.  
XIAO Zhenzhen, ZHU Yanjuan, LIU Yihong, et al. Relationship between traditional Chinese medicine syndrome differentiation and tumor immune microenvironment in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Oncology in Chinese Medicine*, 2022, 4(4): 14-20.
- [8] 白日兰, 崔久嵬. 从肿瘤免疫微环境角度看免疫治疗疗效预测标志物 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(6): 585-593.  
BAI Rilun, CUI Jiuwei. Prognostic markers of immunotherapy efficacy from the perspective of tumor immune microenvironment[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2021, 13(6): 585-593.
- [9] MA Guofeng, ZHANG Zhilei, LI Peng, et al. Reprogramming of glutamine metabolism and its impact on immune response in the tumor microenvironment[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2022, 20(1): 114.
- [10] XU Zijie, CHEN Yi, MA Ling, et al. Role of exosomal non-coding RNAs from tumor cells and tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment[J]. *Molecular Therapy*, 2022, 30(10): 3133-3154.
- [11] GONG Hui, FANG Lishan, LI Yifan, et al. miR-873 inhibits colorectal cancer cell proliferation by targeting TRAF5 and TAB1[J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(3): 1090-1098.
- [12] CHEN Qinggui, LIN Li, XIONG Boliang, et al. MiR-873-5p targets THUMP1 to inhibit gastric cancer cell behavior and chemoresistance[J]. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2021, 12(5): 2061-2072.
- [13] ZHU Yufeng, ZHANG Xiaojian, QI Ming, et al. MiR-873-5p inhibits the progression of colon cancer via repression of tumor suppressor candidate 3/AKT signaling[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 34(12): 2126-2134.
- [14] WANG Zhenglin, LIU Wei, WANG Cong, et al. MiR-873-5p inhibits cell migration and invasion of papillary thyroid cancer via regulation of CXCL16[J]. *Oncotargets and Therapy*, 2020, 13: 1037-1046.
- [15] YU Yaying, XING Yanwei, ZHANG Qian, et al. Soy isoflavone genistein inhibits hsa\_circ\_0031250/miR-873-5p/FOXO1 axis to suppress non-small-cell lung cancer progression[J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 92-107.
- [16] GAO Lanlan, GUO Qianqian, LI Xiaoman, et al. MiR-873/PD-L1 axis regulates the stemness of breast cancer cells [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 395-407.
- [17] PERROT I, BLANCHARD D, FREYMOND N, et al. Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage[J]. *Journal of Immunology*, 2007, 178(5): 2763-2769.
- [18] ZHANG Hao, LIU Yan, XU Zhihong, et al. MiR-873 and miR-105-2 may affect the tumour microenvironment and are potential biomarkers for lung adenocarcinoma [J]. *International Journal of General Medicine*, 2022, 15: 3433-3445.
- [19] XUN Jing, DU Lingfang, GAO Ruifang, et al. Cancer-derived exosomal miR-138-5p modulates polarization of tumor-associated macrophages through inhibition of KDM6B[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14): 6847-6859.
- [20] HUANG Hui, XIONG Ying, WU Zhensheng, et al. MIR-138-5P inhibits the progression of prostate cancer by targeting FOXC1[J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2020, 8(4): e1193.
- [21] ZHANG Wei, LIAO Kai, LIU Dongning. MiR-138-5p inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting DEK [J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12: 8137-8147.
- [22] HE Zhenwei, RUAN Xuelei, LIU Xiabai, et al. FUS/circ\_002136/miR-138-5p/SOX13 feedback loop regulates angiogenesis in Glioma[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2019, 38(1): 65.
- [23] WU Jia'en, HAN Xuejia, YANG Xiancong, et al. MiR-138-5p suppresses the progression of lung cancer by targeting SNIP1[J]. *Thoracic Cancer*, 2023, 14(6): 612-623.
- [24] XING Shigang, XU Qinghua, FAN Xinlei, et al. Downregulation of miR-138-5p promotes non-small cell lung cancer progression by regulating CDK8[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(6): 5272-5278.
- [25] RASOOLNEZHAD M, SAFARALIZADEH R, HOSSEINPOURFEIZI M A, et al. MiRNA-138-5p: A strong tumor suppressor targeting PD-L1 inhibits proliferation and motility of breast cancer cells and induces apoptosis [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 896: 173933.
- [26] SONG Nannan, LI Peng, SONG Pingping, et al. MicroRNA-138-5p suppresses non-small cell lung cancer cells by targeting PD-L1/PD-1 to regulate tumor microenvironment [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 540.

收稿日期: 2023-05-07

修回日期: 2023-08-15