

胃癌患者血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 表达水平与临床病理特征及预后的关系研究

颜红莲, 陈 欣 (滁州市第一人民医院肿瘤内科, 安徽滁州 239000)

摘要: 目的 探讨血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(sCTLA-4) 和可溶性程序性死亡-配体 1(sPD-L1) 在胃癌患者中的表达水平, 并分析其与临床病理特征及预后的关系。方法 回顾性纳入 2019 年 9 月~2022 年 6 月于滁州市第一人民医院就诊的 179 例胃癌患者为病例组, 并同期 158 例健康体检者为对照组。比较两组血清中 miR-518a-3p、miR-376c-3p 及 sPD-L1 及 sCTLA-4 的表达水平, 分析其与胃癌患者临床病理特征之间的关联; 采用受试者操作特征(ROC) 曲线下面积(AUC) 评估各指标对胃癌发生及预后的预测价值; 通过 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同表达水平组胃癌患者的 3 年总生存率(OS)。结果 病例组血清 miR-518a-3p(1.98 ± 0.45)、miR-376c-3p(0.99 ± 0.34) 水平明显低于对照组(4.12 ± 1.23 、 3.67 ± 1.23), 血清 sPD-L1(4.67 ± 1.77)、sCTLA-4(10.21 ± 2.34) 水平明显高于对照组(1.51 ± 0.45 、 4.79 ± 1.55)($t=21.694 \sim 27.971$, 均 $P < 0.05$)。死亡组患者血清 sPD-L1(6.02 ± 1.47)、sCTLA-4(11.67 ± 2.89) 水平明显高于生存组(3.78 ± 1.64 、 6.56 ± 1.59), miR-518a-3p(1.89 ± 0.56)、miR-376c-3p(1.07 ± 0.31) 水平明显低于生存组(3.68 ± 1.29 、 3.45 ± 1.23)($t=9.571 \sim 17.251$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线表明, 上述四项指标联合诊断胃癌发生的 AUC 为 0.992, 也明显高于四者单独预测($Z=3.759 \sim 6.103$, 均 $P < 0.001$); 联合预测胃癌患者预后的 AUC 为 0.997, 明显高于四项单独预测时的 AUC ($Z=2.176 \sim 5.534$, 均 $P < 0.05$)。其表达均与 TNM 分期、肿瘤直径、淋巴结转移、肿瘤分化程度以及远处转移有关(miR-518a-3p: $t=10.490 \sim 14.274$, miR-376c-3p: $t=13.021 \sim 16.528$, sPD-L1: $t=6.143 \sim 8.204$, sCTLA-4: $t=8.626 \sim 13.183$, 均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, miR-518a-3p 及 miR-376c-3p 低表达组患者的 OS 明显低于其高表达组(Log-rank $\chi^2=82.138$ 、158.448, 均 $P < 0.05$), sPD-L1 及 sCTLA-4 高表达组患者的 OS 明显低于其低表达组(Log-rank $\chi^2=42.328$ 、139.243, 均 $P < 0.05$)。结论 血清 miR-518a-3p 和 miR-376c-3p 低表达以及 sPD-L1、sCTLA-4 高表达与胃癌患者临床病理特征及预后不良显著相关, 联合检测对胃癌预后评估具有重要临床价值。

关键词: 胃癌; miR-518a-3p; miR-376c-3p; 可溶性程序性死亡-配体 1; 可溶性细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4
中图分类号: R735.2; R730.4 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2026)05-058-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.05.010

Serum Levels of miR-518a-3p, miR-376c-3p, sPD-L1, and sCTLA-4 in Gastric Cancer Patients and Their Association with Clinicopathological Characteristics and Prognosis

YAN Honglian, CHEN Xin (Department of Oncology, the First People's Hospital of Chuzhou, Anhui Chuzhou 239000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum expression levels of microRNA (miR)-518a-3p, miR-376c-3p, soluble cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (sCTLA-4), and soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in gastric cancer patients, and to analyze their associations with clinical pathological characteristics and prognosis. **Methods** This retrospective study included 179 gastric cancer patients treated at the First People's Hospital of Chuzhou from September 2019 to June 2022 as the gastric cancer group, and 158 healthy individuals undergoing routine physical examinations during the same period as the control group. Serum levels of miR-518a-3p, miR-376c-3p, sPD-L1, and sCTLA-4 were measured and compared between the groups. Association with clinicopathological characteristics of gastric cancer patients were analyzed. The predictive values of each marker for gastric cancer occurrence and prognosis were evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Three-year overall survival (OS) rates of gastric cancer patients were compared between different expression level groups using Kaplan-Meier survival curves. **Results** Serum levels of miR-518a-3p (1.98 ± 0.45) and miR-376c-3p (0.99 ± 0.34) in the case group were significantly lower than those in the control group (4.12 ± 1.23 , 3.67 ± 1.23 , respectively), while serum sPD-L1 (4.67 ± 1.77) and sCTLA-4 (10.21 ± 2.34) levels were significantly higher than those in the control group (1.51 ± 0.45 , 4.79 ± 1.55 , respectively) ($t=21.694 \sim 27.971$, all $P < 0.05$). Diseased patients had significantly higher serum

基金项目: 2022 年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2022c061)。

作者简介: 颜红莲(1983-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科治疗, E-mail: yanhong830821@126.com。

通讯作者: 陈欣(1982-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤内科治疗, E-mail: cxin2026@126.com。

sPD-L1 (6.02 ± 1.47) and sCTLA-4 (11.67 ± 2.89) levels and significantly lower miR-518a-3p (1.89 ± 0.56) and miR-376c-3p (1.07 ± 0.31) levels compared with surviving group (3.78 ± 1.64 , 6.56 ± 1.59 , 3.68 ± 1.29 , and 3.45 ± 1.23 , respectively) ($t=9.571\sim 17.251$, all $P<0.05$). ROC analysis indicated that the combined use of the four markers for diagnosing gastric cancer yielded an AUC of 0.992, significantly higher than that of each marker alone ($Z=3.759\sim 6.103$, all $P<0.001$). The combined predictive AUC for prognosis was 0.997, also significantly higher than individual markers ($Z=2.176\sim 5.534$, all $P<0.05$). All four markers were significantly associated with TNM stage, tumor diameter, lymph node metastasis, tumor differentiation grade, and distant metastasis (miR-514b-3p: $t=10.490\sim 14.274$; miR-376c-3p: $t=13.021\sim 16.528$; sPD-L1: $t=6.143\sim 8.204$; sCTLA-4: $t=8.626\sim 13.183$, all $P<0.05$). Kaplan-Meier survival curves revealed significantly lower OS in patients with low miR-518a-3p and miR-376c-3p expression compared to high expression groups (Log-rank $\chi^2=82.138$, 158.448, both $P<0.05$), while patients with high expression of sPD-L1 or sCTLA-4 had significantly poorer OS than those with low expression (Log-rank $\chi^2=42.328$, 139.243, both $P<0.05$). **Conclusions** Low serum expression of miR-518a-3p and miR-376c-3p, along with high expression of sPD-L1 and sCTLA-4, are significantly associated with clinicopathological characteristics and poor prognosis in gastric cancer patients. Combined assessment of these four markers holds significant clinical value for prognostic evaluation of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; miR-518a-3p; miR-376c-3p; soluble programmed death-ligand 1; soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,多数患者在确诊时已进展至中晚期^[1-2],尽管根治性胃切除术是可能实现治愈的主要手段,但Ⅱ期及以上患者的术后复发率较高,五年生存率仍不理想^[3]。因此,寻找能够用于胃癌早期诊断、预后精准评估的有效生物标志物,已成为改善胃癌临床管理、提升患者生存率的迫切需求。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)因其在体液中的高稳定性、易于检测及在肿瘤发生发展中的核心调控作用而备受关注^[4]。已有研究表明,miR-518a-3p在结直肠癌中发挥抑癌作用^[5],而miR-376c-3p也被证实能抑制胃癌细胞的恶性行为^[6],然而,二者在胃癌患者中的具体表达及其与疾病进展的关系尚未可知;同时,免疫检查点分子的可溶性形式如可溶性细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(soluble cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, sCTLA-4)和可溶性程序性死亡-配体1(soluble programmed death-ligand 1, sPD-L1),作为反映全身免疫状态和肿瘤免疫逃逸的动态指标,已在非小细胞肺癌^[7]、卵巢癌^[8]及肺癌^[9]等多种肿瘤中显示出重要的预后价值。可是,sCTLA-4、sPD-L1与胃癌患者临床病理特征及预后的关联尚待明确,并且其与miRNA在胃癌中的联合作用目前也未表明。因此,探讨血清miR-518a-3p、miR-376c-3p与sPD-L1、sCTLA-4在胃癌患者中的表达水平,并深入分析其与临床病理特征及预后的综合关联,不仅具有重要的理论价值,更能为开发新型无创诊断工具、实现个体化治疗和改善患者预后提供直接的临床依据和可行的解决方案。

1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2019年9月~2022年6月期间于滁州市第一人民医院收治的179例胃癌患者作为病例组,其中男性85例,女性94例,年龄范

围27~76岁,平均年龄(54.34 ± 9.50)岁。纳入标准包括:①经术后或胃镜下活检组织病理学检查证实为原发性胃癌,并符合胃癌诊断标准^[10];②入组前未接受过放疗、化疗或生物治疗;③临床资料完整。排除标准为:①合并其他恶性肿瘤;②伴有严重的心、肝、肾、造血系统或免疫系统功能障碍,无法耐受手术或相关抗肿瘤治疗者;③合并严重感染或系统性疾病;④妊娠或哺乳期妇女;⑤依从性差或无法配合治疗的患者;⑥随访资料不完整者。另同期选择158例体检健康者为对照组,其中男性79例,女性79例,年龄范围28~74岁,平均年龄(54.57 ± 9.25)岁。两组性别、年龄等一般资料差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会审批通过[2024(伦)0283]并豁免知情同意。

1.2 仪器与试剂 ABI 7500型实时荧光定量PCR仪(上海向帆仪器有限公司);RNA提取试剂盒(货号:15596018CN,广州济恒医药科技有限公司),K1641/K1642型cDNA合成试剂盒(青岛海仪仪器设备有限公司),人sPD-L1酶联免疫吸附(ELISA)检测试剂盒(货号:MO-P31938R,上海酶澳生物科技有限公司),人sCTLA-4 ELISA检测试剂盒(货号:BY-R11928,上海白益生物科技有限公司);引物合成:miR-518a-3p、miR-376c-3p及内参U6特异性引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:从医院电子病历中收集了以下临床病理资料:性别、年龄(以60岁为界分为 <60 岁和 ≥ 60 岁两组)、TNM分期(I-II期与III-IV期)、肿瘤最大径(<5 cm或 ≥ 5 cm)、肿瘤部位(胃底贲门、胃体或胃窦)、淋巴结转移情况、组织分化程度(中高分化与低分化)以及是否存在远处转移。

1.3.2 逆转录实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检

测 miR-518a-3p 和 miR-376c-3p 的表达：采集所有参研人员空腹肘静脉血 4 ml，常规离心(2 100r/min，8min，200px)分离血清并统一放置于-80℃冰柜中保存待检。使用 Trizol 法从血清中提取总 RNA，提取后的 RNA 用 RNase-free 超纯水稀释 20 倍，经紫外分光光度计测定 A_{260nm}/A_{280nm} 比值，仅选取比值介于

1.7~2.1 之间的样本进行后续分析。随后将符合条件的 RNA 逆转录为 cDNA，并在 ABI7500 定量 PCR 仪上进行扩增。反应条件设置为：95℃ 预变性 10min；随后进行 40 个循环，包括 95℃ 10s、60℃ 20s 和 70℃ 30s。以 U6 作为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标 miRNA 的相对表达水平，引物序列见表 1。

表 1		引物序列
基因	正向引物	反向引物
miR-518a-3p	5'-ACAGGCCGGGACAAGTGCAATA-3'	5'-GCTGTCAACGATACGCTACGTAACG-3'
miR-376c-3p	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'	5'-ATCATAGAGGAAAAATCCACG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGCGCAGCAC-3'	5'-AACGCTTCACGAATTGCGT-3'

1.3.3 血清 sPD-L1 及 sCTLA-4 水平检测：应用 ELISA 检测方法，所有操作均严格依照试剂盒说明书进行。

1.3.4 随访和分组：通过系统性地收集患者的电子病历资料、定期随访记录以及门诊复查结果，完整获取了所有入组患者长达 36 个月的随访数据，最晚随访截止日期为 2025 年 6 月。研究记录了患者的总体生存率(Overall Survival, OS)，其中 OS 定义为从疾病确诊之日起至因任何原因死亡或随访截止(以先发生者为准)的时间间隔。基于最终随访结果，将患者分为生存组($n=95$)和死亡组($n=84$)。

1.4 统计学分析 本研究所有统计分析均使用 SPSS 27.0 软件进行。连续变量表示为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)，多组间比较采用单因素方差分析，两组间

比较采用独立样本 t 检验；计数资料以百分比 $n(\%)$ 表示，采用 χ^2 检验进行统计学分析；采用 ROC 曲线和曲线下面积(AUC) 评估血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌及其预后的预测效能，并采用 Kaplan-Meier 曲线及 log-rank 检验手段深入探究其与胃癌患者临床病理特征以及预后的关系； $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p 及 sPD-L1、sCTLA-4 水平比较 病例组血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p 水平明显低于对照组，血清 sPD-L1、sCTLA-4 水平明显高于对照组，差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)，见表 2。

表 2 病例组和对照组血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	对照组 ($n=158$)	病例组 ($n=179$)	t 值	P 值
miR-518a-3p	4.12±1.23	1.98±0.45	21.694	< 0.001
miR-376c-3p	3.67±1.23	0.99±0.34	27.971	< 0.001
sPD-L1 (ng/ml)	1.51±0.45	4.67±1.77	21.824	< 0.001
sCTLA-4 (ng/ml)	4.79±1.55	10.21±2.34	24.717	< 0.001

2.2 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌的诊断价值 见表 3、图 1。ROC 结果显示，血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 四者联合诊断的 AUC 明显高于 miR-518a-3p

($Z=4.479, P<0.001$)、miR-376c-3p($Z=3.759, P<0.001$) 以及 sPD-L1($Z=6.061, P<0.001$)、sCTLA-4($Z=6.103, P<0.001$) 单独诊断时的 AUC。

表 3 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌的诊断价值						
项目	AUC	最佳 Cut off 值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-518a-3p	0.917	2.75	0.883~0.944	98.32	76.58	0.7491
miR-376c-3p	0.934	1.55	0.902~0.958	95.53	87.34	0.8287
sPD-L1	0.893	2.62	0.855~0.924	88.27	74.05	0.6232
sCTLA-4	0.884	8.52	0.845~0.916	72.63	88.61	0.6123
联合	0.992	0.49	0.975~0.999	98.32	95.57	0.9389

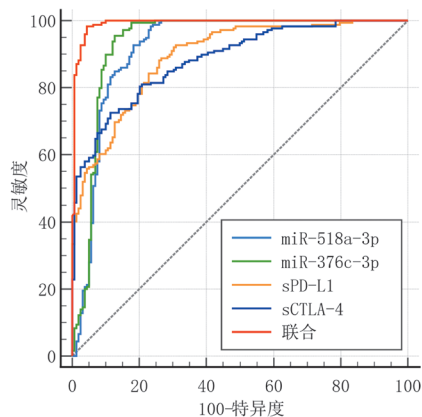


图1 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 诊断胃癌的 ROC 曲线

表 4 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 与胃癌患者临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目		n	miR-514b-3p	F/t 值	P 值	miR-376c-3p	F/t 值	P 值	sPD-L1	F/t 值	P 值	sCTLA-4	F/t 值	P 值
性别	男	85	1.78±0.34	0.285	0.776	0.98±0.23	1.458	0.147	4.12±1.24	0.148	0.883	10.67±2.45	0.618	0.537
	女	94	1.76±0.56			0.92±0.31			4.09±1.45			10.45±2.31		
年龄	< 60 岁	100	1.87±0.76	0.728	0.468	0.89±0.16	1.027	0.306	3.98±1.09	0.382	0.703	9.45±1.39	1.547	0.124
	≥ 60 岁	79	1.79±0.69			0.86±0.23			4.05±1.36			9.78±1.45		
TNM 分期	I~II	93	1.98±0.59	14.274	< 0.001	0.91±0.31	13.021	< 0.001	3.23±1.24	6.386	< 0.001	7.45±1.29	8.626	< 0.001
	III~IV	86	1.01±0.23			0.45±0.11			4.56±1.54			9.87±2.35		
肿瘤直径	< 5 cm	96	1.89±0.31	13.784	< 0.001	1.03±0.23	14.362	< 0.001	3.23±1.09	6.143	< 0.001	6.78±1.82	9.697	< 0.001
	≥ 5 cm	83	1.21±0.35			0.59±0.17			4.37±1.39			9.65±2.14		
胃解剖位置	胃底贲门部	54	1.56±0.45	1.571	0.211	0.98±0.23	1.081	0.341	3.81±1.32	0.097	0.907	7.89±1.24	0.069	0.933
	胃体部	59	1.44±0.33			0.96±0.34			3.79±1.27			7.91±1.62		
	胃窦部	66	1.45±0.41			0.91±0.23			3.89±1.43			7.99±1.78		
淋巴结转移	否	99	1.89±0.47	10.490	< 0.001	0.99±0.21	16.528	< 0.001	3.21±1.23	7.135	< 0.001	6.71±1.65	13.183	< 0.001
	是	80	1.09±0.55			0.51±0.17			4.65±1.47			10.98±2.65		
肿瘤分化程度	中高分化	96	1.69±0.45	12.980	< 0.001	1.12±0.25	15.637	< 0.001	3.39±1.04	8.013	< 0.001	7.23±1.78	11.902	< 0.001
	低分化	83	0.98±0.23			0.65±0.12			4.78±1.28			10.23±1.56		
远处转移	无	91	1.56±0.34	11.960	< 0.001	1.03±0.23	16.447	< 0.001	3.21±1.21	8.204	< 0.001	7.34±1.23	8.901	< 0.001
	有	88	1.01±0.27			0.56±0.14			4.98±1.65			9.89±2.43		

表 5 不同预后情况胃癌患者血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	生存组 (n=95)	死亡组 (n=84)	t 值	P 值
miR-518a-3p	3.68±1.29	1.89±0.56	11.772	< 0.001
miR-376c-3p	3.45±1.23	1.07±0.31	17.251	< 0.001
sPD-L1 (ng/ml)	3.78±1.64	6.02±1.47	9.571	< 0.001
sCTLA-4 (ng/ml)	6.56±1.59	11.67±2.89	14.878	< 0.001

2.5 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌患者预后的预测价值 见表6、图2。ROC 结果显示四者联合预测的 AUC 明显高于 miR-

2.3 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 与胃癌患者临床病理特征的关系 结果显示, 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 表达水平均与 TNM 分期、肿瘤直径、淋巴结转移、肿瘤分化程度以及远处转移有关, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而与性别、年龄、胃解剖位置无关, 其差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表4。

2.4 胃癌患者血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 水平与不同预后情况比较 死亡组患者血清 sPD-L1、sCTLA-4 水平明显高于生存组, miR-518a-3p、miR-376c-3p 水平明显低于生存组, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表5。

518a-3p($Z=4.217, P<0.001$)、miR-376c-3p($Z=2.176, P=0.029$) 以及 sPD-L1($Z=5.534, P<0.001$)、sCTLA-4 ($Z=2.790, P=0.005$) 单独预测时的 AUC。

表 6 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌患者预后的预测价值

项目	AUC	最佳 Cut off 值	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-518a-3p	0.891	3.02	0.836~0.933	95.24	73.68	0.6892
miR-376c-3p	0.970	1.91	0.933~0.990	100.00	90.53	0.9053
sPD-L1	0.831	4.32	0.768~0.883	91.67	64.21	0.5588
sCTLA-4	0.950	8.72	0.907~0.977	85.71	95.79	0.8150
联合	0.997	0.51	0.974~1.000	98.81	98.95	0.9776

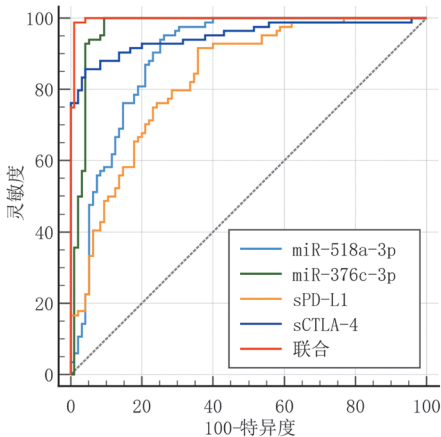


图 2 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1、sCTLA-4 对胃癌患者预后的 ROC 曲线

2.6 血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p 表达与胃癌患者预后的关系 本研究以 miR-518a-3p、miR-376c-3p 以及 sPD-L1、sCTLA-4 表达水平的最佳截断值为界,分别将其分为高表达和低表达。对 179 例胃癌患者随访 3 年,删失 9 例,随访率 94.97%(170/179)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,miR-518a-3p 及 miR-376c-3p 低表达组患者的 OS 明显低于其高表达组(log-rank $\chi^2=82.138$ 、158.448,均 $P<0.05$),sPD-L1 及 sCTLA-4 高表达组患者的 OS 明显低于其低表达组(log-rank $\chi^2=42.328$ 、139.243,均 $P<0.05$)。

3 讨论

本研究结果显示,胃癌患者血清中 miR-518a-3p、miR-376c-3p 表达显著下调,死亡组表达水平低于生存组,且其低表达与 TNM 分期较晚、肿瘤直径大、淋巴结转移、低分化及远处转移显著相关。生存分析提示,miR-518a-3p、miR-376c-3p 低表达患者 3 年 OS 较差。ROC 曲线分析表明,miR-518a-3p、miR-376c-3p 对胃癌发生及预后具有良好的预测价值,有望作为潜在的胃癌预后生物标志物。这一发现与既往在宫颈癌^[11]、结肠癌^[12]中的研究结论具有一致性,提示 miR-518a-3p 与 miR-376c-3p 可能作为跨癌种的潜在抑癌分子,其表达缺失可能是多种上皮源性恶性肿瘤发生发展的共同事件。一项针对结肠癌的研究表明^[5],miR-518a-3p 可通过靶向抑制 NIK (NF- κ B 诱导激酶),负调控非经典 NF- κ B 信号通路,从而有效抑制肿瘤的增殖与侵袭。尽管本研究未

在胃癌中直接验证该 miRNA 的具体靶点,但结合已有文献及本研究观察到的 miR-518a-3p 低表达与胃癌晚期分期、转移倾向及低分化状态等不良临床特征之间的显著关联,我们推测其在胃癌中可能通过相似的信号轴发挥抑癌作用,或通过调控新的靶基因实现类似功能。此外,有研究报道^[13],miR-376c-3p 在胃癌细胞中可通过靶向 ZNF146 抑制肿瘤细胞的增殖和转移。本研究基于临床样本的分析为此提供了有力支持:血清中 miR-376c-3p 的表达下调确实与更具侵袭性的胃癌表型显著相关,进一步印证了其潜在的抑癌作用。

在免疫检查点方面,本研究发现胃癌患者 sPD-L1 与 sCTLA-4 表达水平显著升高,且在死亡组中表达更高。二者高表达均与较晚 TNM 分期、较大肿瘤直径、淋巴结转移、低分化及远处转移呈正相关。生存分析提示,sPD-L1 与 sCTLA-4 高表达患者的 3 年总生存率显著降低。ROC 曲线分析进一步表明,二者对胃癌的发生及预后均具有良好的预测价值,提示其或可作为胃癌潜在的预后生物标志物,这一结果与 KAWAKAMI 等^[14]、PEREIRA 等^[15]的结论高度一致。其机制可能在于:一方面,sPD-L1 可通过与 T 细胞表面的 PD-1 受体结合,抢先占据其配体结合位点,从而抑制 T 细胞的细胞毒性功能,削弱机体的抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤免疫逃逸^[16];此外,sPD-L1 还可能中和临床上应用的 PD-1/PD-L1 抑制剂类免疫治疗药物,阻碍其与靶点的有效结合,进而导致治疗失效^[17]。另一方面,sCTLA-4 可能通过竞争性结合抗原呈递细胞表面的 B7 分子(CD80/CD86),干扰 B7 与 T 细胞上共刺激分子 CD28 之间的正常相互作用,从而抑制 T 细胞的充分活化与克隆扩增,进一步加剧免疫抑制状态^[18]。基于上述核心机制,本研究将血清中的 miR-518a-3p 和 miR-376c-3p 与可溶性免疫检查点分子进行联合分析,发现四项指标联用显著提高了胃癌早期诊断及预后评估的效能。这一提升可能源于肿瘤内在恶性程度的增强(表现为上述 miRNA 表达下调)与免疫逃逸机制的激活(表现为可溶性免疫检查点分子水平升高)之间存在协同作用,共同推动疾病进展。该联合检测策略不仅加深了对胃癌免疫逃逸复杂机制的理解,更展现出良好的

临床转化前景,有望为胃癌的精准筛查、风险分层及个体化预后管理提供新的有效工具。

本研究首次证实了血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p、sPD-L1 及 sCTLA-4 作为胃癌无创标志物的可行性,为临床转化与分子机制探索提供了依据,并提示了相关通路作为治疗新靶点的潜力。然而,作为单中心回顾性研究,样本量有限、随访时间较短,且尚未通过功能实验验证分子间的调控关系,有待后续多中心前瞻性研究及基础实验进一步验证与深化。

综上所述,血清 miR-518a-3p、miR-376c-3p 的低表达及 sPD-L1、sCTLA-4 的高表达对胃癌的预后具有良好的预测效能,为胃癌的无创诊断、预后评估及个体化治疗提供了新的潜在策略。

参考文献:

- [1] 吴鹏飞,吴怡青,汪曙红,等.晚期或复发胃癌患者系统免疫炎症指数与控制营养状态评分对免疫联合化疗效果的预测价值[J].现代检验医学杂志,2025,40(5): 11-15.
WU P F, WU Y Q, WANG S H, et al. Predictive value of sII and conut score in immune combined chemotherapy in patients with advanced or recurrent gastric cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2025, 40(5): 11-15.
- [2] LU L, GUO G Q, GUO J H, et al. A novel protein encoded by circUBE2G1 suppresses glycolysis in gastric cancer through binding to ENO1[J]. Cell Death Discovery, 2025, 11(1): 350.
- [3] WOO H T, KANG S H, BAEK J Y, et al. Long-term survivorship after gastrectomy or endoscopic resection for gastric cancer using nationwide real-world data[J]. Journal of the American College of Surgeons, 2025, 241(4): 682-693.
- [4] GAREEV I, AHMAD A, WANG J Q, et al. Gastric juice non-coding RNAs as potential biomarkers for gastric cancer[J]. Frontiers in Physiology, 2023, 14: 1179582.
- [5] YANG H, REN J, BAI Y, et al. MicroRNA-518-3p suppresses cell proliferation, invasiveness, and migration in colorectal cancer via targeting TRIP4[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2020, 98(5): 575-582.
- [6] PEHLEVAN ÖZEL H, DİNÇ T, TIRYAKI R S, et al. Targeted microRNA profiling in gastric cancer with clinical assesment[J]. Balkan Journal of Medical Genetics, 2021, 24(2): 55-64.
- [7] TANIZAKI J, KURODA H, YOKOYAMA T, et al. Lack of association of plasma levels of soluble programmed cell death protein 1, programmed death-ligand 1, and CTLA-4 with survival for stage II to IIIA NSCLC after complete resection and adjuvant chemotherapy[J]. JTO Clin Res Rep, 2023, 4(12): 100590.
- [8] ŚWIDERSKA J, KOZŁOWSKI M, NOWAK K, et al. Clinical relevance of soluble forms of immune checkpoint molecules sPD-1, sPD-L1, and sCTLA-4 in the diagnosis and prognosis of ovarian cancer[J]. Diagnostics, 2022, 12(1): 189.
- [9] 赵爽,熊芳. sPD-L1 在肺癌患者血清及胸膜腔积液中水平差异及相关性分析[J].中国实验诊断学,2020,24(4): 586-589.
ZHAO S, XIONG F. Difference of sPD-L1 levels in patients with lung cancer and correlation analysis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2020, 24(4): 586-589.
- [10] 国家卫生健康委能力建设和继续教育超声医学专家委员会胃肠学组,全国防控重大慢病创新融合试点项目管理委员会,同济大学超声医学研究所胃肠超声协作组,等.胃癌超声初筛临床应用中国专家共识(2025年版)[J].中国医学科学院学报,2025,47(5): 679-701.
Gastrointestinal Ultrasound Section, Ultrasound Medicine Specialized Committee of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education; National Major Chronic Disease Prevention and Control Innovation and Integration Pilot Project Management Committee; Gastroint Ultrasound Collaborative Group, Institute of Ultrasound Medicine, Tongji University, et al. Chinese expert consensus on the clinical application of ultrasound screening for gastric cancer(2025 edition)[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2025, 47(5): 679-701.
- [11] 成珺婷,周晓莉,王亚莉,等.血清 lncRNA MIAT、miR-518a-3p 在宫颈癌中表达水平与患者临床病理特征及预后的关系[J].中国性科学,2023,32(8): 40-44.
CHENG J T, ZHOU X L, WANG Y L, et al. The relationship between the expression levels of serum long non-coding RNA myocardial infarction-associated transcript and microRNA-518a-3p in cervical cancer with the clinicopathological characteristics and prognosis of patients[J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2023, 32(8): 40-44.
- [12] 王晓燕,肖超,肖佑,等.结肠癌患者血清 miR-221-3p、miR-376c-3p 表达及其与预后的关系[J].疑难病杂志,2021,20(11): 1090-1094.
WANG X Y, XIAO C, XIAO Y, et al. Expression of serum miR-221-3p and miR-376c-3p in patients with colon cancer and its relationship with prognosis[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2021, 20(11): 1090-1094.
- [13] MA Y, CONG X L, ZHANG Y Y, et al. CircPIP5K1A facilitates gastric cancer progression via miR-376c-3p/ZNF146 axis[J]. Cancer Cell International, 2020, 20(1): 81.
- [14] KAWAKAMI H, SUNAKAWA Y, INOUE E, et al. Soluble programmed cell death ligand 1 predicts prognosis for gastric cancer patients treated with nivolumab: blood-based biomarker analysis for the DELIVER trial[J]. European Journal of Cancer, 2023, 184: 10-20.
- [15] PEREIRA M A, DE CASTRIA T B, RAMOS M F K P, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 in gastric cancer: prognosis and association with PD-L1 expression[J]. Journal of Surgical Oncology, 2021, 124(7): 1040-1050.
- [16] CHAI J Q, LI L Y, WU Q M, et al. CD96: immunoregulation and its role and prospect in immunotherapy of primary hepatocellular carcinoma[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2025, 37(5): 534-539.
- [17] NIU M K, LIU Y M, YI M, et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 827921.
- [18] XU X Z, DENNETT P, ZHANG J b, et al. CTLA4 depletes T cell endogenous and trogocytosed B7 ligands via cis-endocytosis[J]. Journal of Experimental Medicine, 2023, 220(7): e20221391.

收稿日期: 2025-12-03

修回日期: 2026-01-13