

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.008

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201225.1339.004.html>(2020-12-25)

血清 miR-377 在原发性肝癌患者并发脉管癌栓中的价值研究*

张彬彬¹, 郝皓^{1△}, 刘慧¹, 曹斐¹, 吴晓霞¹, 殷媛²

(1. 江苏省无锡市第五人民医院肿瘤科 214000; 2. 江苏省无锡市第四人民医院肿瘤研究所 214062)

[摘要] **目的** 探讨血清 miR-377 在原发性肝癌(PLC)患者并发脉管癌栓中的价值。**方法** 选取 2016 年 11 月至 2019 年 11 月无锡市第五人民医院收治的 50 例并发脉管癌栓的 PLC 患者作为观察组,同时选取未并发脉管癌栓的 50 例 PLC 患者作为对照组。比较两组血清 miR-377 的表达情况、肿瘤直径、肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、大分子糖蛋白抗原(CA)242 和 CA724]、转移侵袭标志物[基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、血管内皮生长因子(VEGF)和胰岛素样生长因子-2(IGF-2)]水平。**结果** 观察组 miR-377[(58.23±4.78) vs. (41.48±4.11)]、AFP[(85.69±7.47) vs. (62.76±8.34)]、CA242[(102.69±11.73) vs. (84.07±9.05)]、CA724[(93.21±9.35) vs. (81.47±7.89)]、MMP-2[(122.50±13.09) vs. (53.45±9.89)]、MMP-9[(133.25±11.48) vs. (41.34±10.04)]、VEGF[(175.69±17.55) vs. (132.82±14.26)]、IGF-2[(1 293.56±139.44) vs. (1 085.03±127.89)]较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,miR-377 与肿瘤直径、肿瘤标志物(AFP、CA242、CA724)和转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF、IGF-2)水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** miR-377 与 PLC 患者并发脉管癌栓的指标密切相关。

[关键词] miR-377; 癌,肝细胞; 微血管; 癌栓; 价值分析**[中图分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0398-04

Study on the value of serum miR-377 in patients with primary liver cancer complicated with vascular tumor thrombus*

ZHANG Binbin¹, YU Hao^{1△}, LIU Hui¹, CAO Fei¹, WU Xiaoxia¹, YIN Yuan²

(1. Department of Oncology, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China;

2. Institute of Oncology, Wuxi Fourth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214062, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of miR-377 in serum in patients with primary hepatocellular carcinoma (PLC) complicated with vascular tumor thrombus. **Methods** From November 2016 to November 2019, 50 patients with PLC complicated by vascular tumor thrombus in hospital were collected as the observation group, while 50 patients with PLC who did not had vascular tumor thrombus were selected as the control group. Detected and compared the expression of serum miR-377, tumor diameter, tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen (CA)242 and CA724] and metastatic invasion markers [matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin like growth factor-2 (IGF-2)] levels of the two groups. **Results** MiR-377 [(58.23±4.78) vs. (41.48±4.11)], AFP [(85.69±7.47) vs. (62.76±8.34)], CA242 [(102.69±11.73) vs. (84.07±9.05)], CA724 [(93.21±9.35) vs. (81.47±7.89)], MMP-2 [(122.50±13.09) vs. (53.45±9.89)], MMP-9 [(133.25±11.48) vs. (41.34±10.04)], VEGF [(175.69±17.55) vs. (132.82±14.26)], IGF-2 [(1 293.56±139.44) vs. (1 085.03±127.89)] in the observation group significantly increased compared with the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that miR-377 was positively correlated with tumor diameter, the expressions of tumor markers (AFP, CA242, CA724) and metastasis and invasion markers (MMP-2, MMP-9, VEGF, IGF-2, $P<0.05$). **Conclusion** MIR-377 is closely related to the index of vascular tumor thrombus in patients with PLC.

[Key words] miR-377; carcinoma, hepatocellular; microvessels; cancer thrombus; value analysis

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(QNRC2016162)。 作者简介:张彬彬(1988—),住院医师,硕士,主要从事肝脏肿瘤疾病

研究。 △ 通信作者, E-mail: wzr2025@163.com。

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界五大恶性肿瘤之一,为临床上严重威胁人类生活质量和生命安全的疾病^[1-2]。随着当前社会环境的变化, PLC 的发病率逐年增加^[3-4]。PLC 的侵袭和转移为其发生、发展过程中较为严重的生物学行为,严重影响患者生命的同时,还会限制其治疗和预后^[5-6]。然而 PLC 患者的脉管内出现癌栓在 PLC 的侵袭和转移中起到十分关键的作用,即 PLC 发生侵袭和转移时患者的脉管内癌栓的发生率明显升高^[7]。微小 RNA (microRNAs, miR)为体内长度较小的 RNA,与机体的多种生物学功能相关^[8-10]。其中的 miR-377 为近年来 miR 的研究热点,与肿瘤的关系密切^[11-12]。然而 miR-377 与并发脉管内癌栓的 PLC 间的关系并不清楚。因此,本研究观察 PLC 患者 miR-377 的表达水平、肿瘤直径、肿瘤标志物[甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、大分子糖蛋白抗原(carbohydrate antigen, CA)242 和 CA724]、转移侵袭标志物[基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胰岛素样生长因子-2(insulin like growth factor-2, IGF-2)]的水平,并探讨 miR-377 和并发脉管内癌栓的 PLC 间的相关性,以期为并发脉管内癌栓的 PLC 的侵袭和转移提供更可靠的诊断和治疗手段,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 11 月至 2019 年 11 月无锡市第五人民医院肿瘤科收治的 100 例 PLC 患者为研究对象,其中并发脉管内癌栓的 50 例 PLC 患者作为观察组,未并发脉管内癌栓的 50 例 PLC 患者作为对照组。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范 2017 版》^[13]中 PLC 的诊断标准;(2)患者的意识清楚,生命体征较为稳定,自愿参与本研究。排除标准:(1)合并出血倾向、免疫系统疾病、其他恶性肿瘤、心肺肾功能疾病、血液系统疾病和严重的精神系统疾病的患者;(2)依从性差不能配合完成研究的患者。所有患者均知情同意,且本研究经无锡市第五人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

记录患者性别、年龄、病理分期和卡氏(KPS)评分。采用病例对照研究方法,患者入院时及治疗结束后,于清晨空腹抽取 2 mL 静脉血,室温静置 20 min 至凝固,2 800 r/min 离心 20 min 分离血清,仪器使用 ELx800 全自动酶标仪,利用南京森贝伽生物科技有限公司的试剂盒检测 miR-377、肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)和 PLC 转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)水平,并使用 B 超检测肿瘤直径。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 线性相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

观察组年龄 45~73 岁, KPS 评分 62.13~72.21 分;对照组年龄 44~76 岁, KPS 评分 60.35~73.18 分;两组性别、年龄和 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较(n=50)

项目	观察组	对照组	t	P
性别[n(%)]			0.045	0.832
男	34(68.00)	33(66.00)		
女	16(32.00)	17(34.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.61 ± 5.22	53.33 ± 4.79	0.719	0.474
KPS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	62.62 ± 5.71	63.79 ± 5.25	1.067	0.289

2.2 两组 miR-377 水平和肿瘤直径比较

与对照组比较,观察组 miR-377 水平更高,肿瘤直径更大,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 miR-377 水平和肿瘤直径比较(n=50, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组	t	P
miR-377	41.48 ± 4.11	58.23 ± 4.78	-18.788	<0.001
肿瘤直径(cm)	3.12 ± 0.03	5.23 ± 0.55	-27.087	<0.001

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

观察组肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物水平比较(n=50, $\bar{x} \pm s$, ng/mL)

项目	对照组	观察组	t	P
CA242	84.07 ± 9.05	102.69 ± 11.73	-8.887	<0.001
CA724	81.47 ± 7.89	93.21 ± 9.35	-6.785	<0.001
AFP	62.76 ± 8.34	85.69 ± 7.47	-15.113	<0.001

2.4 两组转移侵袭标志物水平比较

观察组转移侵袭的标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组转移侵袭标志物水平比较(n=50, $\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	对照组	观察组	t	P
MMP-2	53.45 ± 9.89	122.50 ± 13.09	-29.761	<0.001
MMP-9	41.34 ± 10.04	133.25 ± 11.48	-42.614	<0.001
VEGF	132.82 ± 14.26	175.69 ± 17.55	-13.405	<0.001
IGF-2	1 085.03 ± 127.89	1 293.56 ± 139.44	-7.793	<0.001

2.5 miR-377 和肿瘤直径、肿瘤标志物的相关性分析

Pearson 线性相关性分析显示,miR-377 与肿瘤

直径、肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)和转移侵袭的标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)呈正相关($P < 0.05$),见表 5。

表 5 miR-377 和肿瘤直径、肿瘤标志物的相关性分析

miR-377	肿瘤直径	CA242	CA724	AFP	MMP-2	MMP-9	VEGF	IGF-2
<i>r</i>	0.231	0.308	0.394	0.287	0.242	0.315	0.324	0.301
<i>P</i>	0.032	0.005	0.032	0.029	0.039	0.027	0.029	0.023

3 讨 论

流行病学调查结果显示 PLC 的发病率逐年增高,严重危害人们的健康和生命,而 PLC 的侵袭和转移是影响肿瘤恶性程度的关键因素,严重影响患者的生命安全,限制患者的治疗和预后。因此,需要临床医生对 PLC 的转移和侵袭做到早发现、早诊断和早干预。然而,最有效的诊疗体系应将临床诊断和治疗直接有效关联,即通过更加准确的诊断方法而直接提供相应的治疗药物,更加直接准确地对发生侵袭和转移的 PLC 患者进行治疗,方可获得满意的疗效。因此,需要建立更加完善的 PLC 发生转移的诊断指标,以期更加有效地提供治疗策略。因此,本研究首次针对 PLC 患者,观察 miR-377 表达水平、肿瘤直径、肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)、转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)的水平,并探讨 miR-377 和并发脉管内癌栓的 PLC 间的相关性,发现 PLC 患者的血清 miR-377 水平升高,且并发管内癌栓的 miR-377 水平升高更加明显。

miR 是长度为 18~24 个核苷酸的一组非编码蛋白质的小 RNA,与机体细胞的多种生物学过程相关,包括生长、发育、分化、衰老和炎症。此外,还与多种疾病相关,包括肿瘤、阿尔兹海默症和自身免疫病等。miR-377 为近年来 miR 的研究热点,且过往研究证明其与肿瘤的关系密切,在肿瘤的发展、演化过程中发挥着至关重要的作用,如可以明显地抑制胰腺癌和非小细胞肺癌的肿瘤细胞的生长发展变化,还与胰腺癌的肿瘤直径、有无转移密切相关^[14]。此外,还有研究表明 miR-377 可抑制肝纤维化的进程^[15]。因此,可推断 miR-377 在 PLC 患者体内水平升高,且并发管内癌栓时的水平升高更加显著。因 miRNAs 具有稳定性、组织特异性、易获得性和高度保守性的特点和优势,可以用来作为一种有效的肿瘤标志物,预测 PLC 的发生,还可针对 miR-377 作为治疗的靶点进行精准治疗。

本研究还发现 PLC 转移侵袭的标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)水平亦升高,因肿瘤发生侵袭和转移需降解和破坏肿瘤表面的细胞外基质,而

MMP 为水解细胞外基质十分关键的蛋白水解酶,MMP-2 和 MMP-9 为其中较为典型的 2 种因子,可参与细胞外基质的破坏,进而参与肿瘤的浸润和转移^[16-17]。VEGF 则是肿瘤细胞形成的重要促血管形成因子,可参与肿瘤的发生、侵袭和转移^[18-19]。而 IGF-2 亦可提高 VEGF 的水平,进而在肿瘤的增殖分化、侵袭和转移中发挥关键的促进作用^[20]。本研究结果同样符合过往研究结果,并发管内癌栓的 PLC 患者转移侵袭的标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)的水平明显升高。

本研究针对 PLC 患者探讨外周血 miR-377 与肿瘤直径、肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)、转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)的相关性,发现 miR-377 与肿瘤直径、肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)、转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)呈明显正相关($P < 0.05$)。即当外周血 miR-377 水平增高、肿瘤直径更大时,肿瘤标志物(AFP、CA242 和 CA724)和转移侵袭标志物(MMP-2、MMP-9、VEGF 和 IGF-2)的水平更高。该结论的得出可为并发管内癌栓的 PLC 诊断提供便捷的方法,通过 miR-377 的检测即可了解 PLC 肿瘤直径、肿瘤标志物和转移侵袭标志物的表达情况。

综上所述,miR-377 可逐渐被挖掘为临床上并发管内癌栓的 PLC 的诊断依据,亦为进一步的临床治疗提供有效、精准的治疗方法。

参考文献

- [1] VALERY P C, LAVERSANNE M, CLARK P J, et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):600-611.
- [2] 龙莉玲, 彭鹏, 黄仲奎. 原发性肝癌的早期影像学诊断[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(5):329-332.
- [3] 樊春笋, 朱健, 王宇婷, 等. 基于启东的中国农村原发性肝癌发病危险因素及高危人群筛选分析

- 的队列研究[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(5):428-433.
- [4] 姜艳红, 陈光意, 盛家和, 等. 肝被膜受侵与未受侵初治原发性肝癌患者临床特点对比分析[J]. 广东医学, 2019, 40(21):3000-3005.
- [5] YANG L, PENG F, QIN J, et al. Downregulation of microRNA-196a inhibits human liver cancer cell proliferation and invasion by targeting FOXO1[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4):2148-2154.
- [6] 杨子恒, 张英, 刘海京, 等. NF- κ B 在原发性肝细胞癌侵袭转移中的作用研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(31):197-198.
- [7] 卢冬彦. 原发性肝癌伴门脉癌栓与血清肿瘤标志物表达相关[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(9):1335-1336.
- [8] CHEN X, XIE D, ZHAO Q, et al. MicroRNAs and complex diseases: from experimental results to computational models[J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(2):515-539.
- [9] GUO M Z, CHENG S, WANG C Y, et al. Prediction of potential disease-associated micrnas based on hidden conditional random field[J]. *J Harbin Institute Technol*, 2018, 25(1):57-66.
- [10] 孙菲, 王刚, 张金仿. miRNA、CEA 及 Monototal 在非小细胞肺癌诊断中的价值[J]. 医学综述, 2020, 26(07):1429-1433.
- [11] WANG C Q, CHEN L, DONG C L, et al. MiR-377 suppresses cell proliferation and metastasis in gastric cancer via repressing the expression of VEGFA[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22):5101-5111.
- [12] BO X, CHEN Y, SHENG W, et al. The regulation and function of microRNA-377/RASSF8 signaling axis in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3630-3638.
- [13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2):112-128.
- [14] BO X, CHEN Y, SHENG W, et al. The regulation and function of microRNA-377/RASSF8 signaling axis in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3630-3638.
- [15] 李贻弘, 张宏, 侯波, 等. MiR-377 靶向调控 Egr1 在乙肝肝纤维化病理机制中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3):479-485.
- [16] 张淑群, 张莹, 杨鑫, 等. EZH2、MMP-2 及 MMP-9 在肝癌侵袭转移中的作用及关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(6):947-953.
- [17] 陈文娟, 雷光焰, 赵征, 等. DKK1 通过抑制 MMP2、MMP9 的表达影响人小细胞肺癌 SBC-5 细胞的增殖和侵袭能力的研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(11):1961-1964.
- [18] 尹剑, 郭安红. 肝动脉化疗栓塞联合肝复乐胶囊治疗原发性肝癌疗效及对血浆 VEGF 和内毒素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24):2696-2699.
- [19] 梁宇, 段留新, 郝法涛, 等. 血清 VEGF 对肝癌 TACE 治疗疗效的判断价值[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(3):355-359.
- [20] 吴卓群, 马宏生, 吉亚楠. IGF-2 促进上皮性卵巢癌侵袭转移作用机制的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2017, 49(11):1297-1300.

(收稿日期:2020-04-15 修回日期:2020-09-18)