

miR-92b, miR-320a 与非小细胞肺癌术后生存情况的关联研究

赵云萍¹, 庞乐乐²

1. 平顶山市第二人民医院胸心外科, 平顶山 467000; 2. 南阳市中心医院肿瘤科, 南阳 473000

摘要 **目的** 分析微小 RNA-92b(miR-92b)、微小 RNA-320a(miR-320a)与非小细胞肺癌(NSCLC)术后生存情况的关联。**方法** 回顾性分析 95 例中晚期 NSCLC 患者的一般资料,分为生存组 65 例、死亡组 30 例,归纳影响中晚期 NSCLC 预后的危险因素,检验 miR-92b、miR-320a 与 NSCLC 患者生存周期的相关性。**结果** 死亡组的合并吸烟史占比、下肺叶占比、肺腺癌占比、TNM 分期为Ⅳ期占比、肿瘤低分化占比、合并淋巴结转移占比、术前未实施新辅助化疗占比及 miR-92b 水平均高于生存组,miR-320a 水平低于生存组,差异具有统计学意义($P<0.05$);原发性肿瘤局部淋巴结远处转移(TNM)分期为Ⅳ期、肿瘤低分化、合并淋巴结转移、术前未实施新辅助化疗、miR-92b ≥ 1 、miR-320a < 1 为影响 NSCLC 患者预后的危险因素。95 例 NSCLC 患者中 35 例合并肿瘤细胞发生上皮-间质转化(EMT)。EMT 组的 miR-92b 水平高于非 EMT 组,miR-320a 水平低于非 EMT 组,无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)均短于非 EMT 组($P<0.05$);血清 miR-19b 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 均呈负相关,miR-320a 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 均呈正相关($P<0.05$)。**结论** miR-19b 高表达、miR-320a 低表达为影响 NSCLC 患者预后的危险因素。

关键词 非小细胞肺癌;微小 RNA-92b;微小 RNA-320a;上皮-间质转化;生存情况

中图分类号:R723

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2025)01-0088-07

Association between miR-92b, miR-320a and postoperative survival in the patients with non-small cell lung cancer

ZHAO Yunping¹, PANG Lele²

1. Department of Cardiothoracic Surgery, the Second People's Hospital of Pingdingshan City, Pingdingshan 467000, China; 2. Department of Oncology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract **Objective** To analyze the association between microRNA-92b (miR-92b), microRNA-320a (miR-320a) and postoperative survival in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ202001125)。

第一作者:赵云萍,本科,主管护师,研究方向为食管癌,zhaoyunping56@163.com。

Methods The general and clinical data of 95 patients with advanced NSCLC were retrospectively analysed. The patients were classified as the survival group (65 cases) and the death group (30 cases). The risk factors affecting the prognosis of advanced NSCLC was summarized, and the correlation between miR-92b, miR-320a and the survival cycle of NSCLC patients was analysed. **Results** The proportion of deaths combined with a history of smoking, the proportion of lower lung lobes, the proportion of lung adenocarcinoma, the proportion of TNM stage IV, the proportion of poorly differentiated tumors, the proportion of patients with lymph node metastasis, the proportion of patients who did not receive neoadjuvant chemotherapy before surgery, and the level of miR-92b in the death group were higher than those in the survival group, while miR-320a in the death group was lower than that in the survival group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). Tumor node metastasis (TNM) staging of stage IV, tumor low differentiation, concurrent lymph node metastasis, lack of preoperative neoadjuvant chemotherapy, miR-92b ≥ 1 , and miR-320a < 1 were risk factors that affect the prognosis of NSCLC patients. Among 95 NSCLC patients, 35 cases were complicated with epithelial-mesenchymal transition (EMT). The miR-92b level in the EMT group was higher than that in the non EMT group, while miR-320a, progression free survival (PFS), and overall survival (OS) were all lower than those in the non EMT group ($P<0.05$). Serum miR-19b is negatively correlated with PFS and OS in NSCLC patients, while miR-320a is positively correlated with PFS and OS in NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** High expression of miR-19b and low expression of miR-320a are risk factors that affect the prognosis of NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; microRNA-92b; microRNA-320a; epithelial-mesenchymal transition; survival situation

肺癌是一种具有高发病率和死亡率的恶性肿瘤,依据病理组织学不同主要被分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。针对早期肺癌,临床多以根治性手术为主要治疗措施,全胸腔镜手术及小切口开胸术均为治疗肺癌的常见术式^[1-2]。早期诊断 NSCLC,并对病情转归进行综合评估可一定程度上指导临床决策,对延长部分中晚期患者生命周期有重要意义^[3]。微小 miRNA 是一种广泛分布人体组织的内源性非编码 RNA,包含 18~25 个核苷酸,可通过调节组织细胞的生长、增殖和分化而参与多种疾病的发生及进展,随着基因组学研究的不断深入,临床也逐步认识到了 miRNA 在 NSCLC 等恶性肿瘤患者疾病进展中的重要影响^[4]。miR-92b、miR-320a 均为 miRNA 家族成员,前者可通过靶向作用于 Nemo 样激酶(Nemo-like kinase, NLK)而促使肿瘤细胞侵袭或转移,后者为一种抑癌基因,能通过抑制叉头转录因子(forkhead box transcription factor, Fox)而阻止肿瘤细胞发生上皮-间

质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[5-6]。基于此,本研究旨在分析 miR-92b、miR-320a 与 NSCLC 术后生存情况的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取平顶山市第二人民医院 2022 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 95 例中晚期 NSCLC 患者的病例资料作为研究对象进行回顾性研究。收集 95 例入组患者的一般资料,其中男 60 例、女 35 例;年龄 40~70 岁,平均(55.3 ± 5.1)岁;病程 3~5 年,平均(4.1 ± 1.3)年;61 例合并吸烟史,45 例病灶位于上肺叶、50 例位于下肺叶,52 例为肺鳞癌,43 例为肺腺癌;41 例的 TNM 分期为Ⅲ期,54 例 TNM 分期为Ⅳ期;49 例为高中分化,46 例为低分化;50 例合并淋巴结转移,25 例术前未实施新辅助化疗。本次研究已获得平顶山市第二人民医院医学伦理委员会批准(批准文号:

2024-PF11203)。患者已充分了解本研究的研究内容,并同意本研究获取及公开既往临床资料。

纳入标准:①病理类型符合 NSCLC 的诊断特征^[7];②入院时,功能状态评分^[8]≥70 分,预计生存周期>3 个月;③符合根治术指征,且已接受相关手术治疗;④临床资料完整可供查阅,

排除标准:①合并伴肺气肿、肺栓塞、胸腔积液、大咯血等;②临床资料缺失。

1.2 方法

1.2.1 生存情况与相关指标观察 患者均接受胸腔镜肺癌根治术治疗,术后开展 1 年随访,将随访结束时继续存活的 65 例患者列为生存组,将未能继续存活的 30 例患者列为死亡组。统计生存组患者的 EMT 发生情况,比较 EMT、非 EMI 患者的血清 miR-19b、miR-320a 及无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)。PFS 指治疗开始,患者因疾病进展而死亡的时间;OS 指治疗开始后,患者因任何原因而死亡的时间^[9]。本次研究仅随访一年。EMT 判定标准^[10]:若免疫组化法检测结果提示 cytokeratins 及 E-cadherin 等上皮细胞标志物表达缺失,且 N-cadherin、vimentin 等间充质细胞标志物表达上调,即可认为存在 EMT。

1.2.2 血清相关指标检测 以入组患者入院时清晨空腹时的 5 mL 肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入 EDTA 抗凝剂作抗凝处理后,以 3 000 /min 的速度离心 3 min 后,取上层清液备用。采用实时荧光

定量聚合酶连反应(PCR)检测血清 miR-19b、miR-320a 的水平。首先采用 Trizol 法提取 miR-19b、miR-320a 的水平蛋白的 RNA,并测定 260 nm 下的吸光度,计算出 miR-19b、miR-320a 蛋白 RNA 纯度及含量后;然后取 2 μL 总 RNA 进行逆转录,扩增并获取 PCR 产物;最后记录 miR-19b、miR-320a 的 mRNA 相对表达量。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。由于自变量、因变量间存在线性关系,本研究将 NSCLC 患者是否发生死亡设为因变量,其余单因素设为自变量;当 *P*<0.05 时,表示该单因素为 NSCLC 患者死亡的危险因素。

2 结果

2.1 NSCLC 患者不良预后的单因素分析

单因素分析结果显示,死亡组的合并吸烟史占比、下肺叶占比、肺腺癌占比、TNM 分期为Ⅳ期占比、肿瘤低分化占比、合并淋巴结转移占比、术前未实施新辅助化疗占比、血清 miR-92b 水平均高于生存组,血清 miR-320a 水平低于生存组(*P*<0.05),结果如表 1 所示。

表 1 NSCLC 患者不良预后的单因素分析

单因素	死亡组(<i>n</i> =30)	生存组(<i>n</i> =65)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别/例			0.232	>0.05
男	20	40		
女	10	25		
年龄/岁	56.15±5.27	55.19±5.36	0.816	>0.05
病程/年	4.35±1.21	4.08±1.44	0.891	>0.05
吸烟史/例			6.977	<0.05
有	25	36		
无	5	29		
病灶位置/例			7.537	<0.05
上肺叶	8	37		
下肺叶	22	28		

续表				
单因素	死亡组 (n=30)	生存组 (n=65)	t/χ^2	P
病理类型/例			17.453	<0.05
肺鳞癌	7	45		
肺腺癌	23	20		
TNM 分期/例			9.585	<0.05
Ⅲ期	6	35		
Ⅳ期	24	30		
肿瘤分化程度/例			25.680	<0.05
低分化	26	20		
高中分化	4	45		
淋巴结转移/例			10.160	<0.05
是	23	27		
否	7	38		
术前新辅助化疗/例			24.153	<0.05
是	12	53		
否	18	12		
miR-19b	2.25±0.41	1.36±0.28	12.363	<0.05
miR-320a	0.85±0.14	1.33±0.26	9.479	<0.05

2.2 NSCLC 患者不良预后的 Logistic 多因素回归分析

结合表 1 结果,对 $P<0.05$ 的变量分别进行赋值,具体赋值情况如表 2 所示;Logistic 多因素回归分析结果显示,病理分期为Ⅳ期、肿瘤低分化、合并淋巴结转移、术前未实施新辅助化疗、miR-92b ≥ 1 、miR-320a <1 为影响 NSCLC 患者预后的危险因素,结果如表 3 所示。

表 2 各变量赋值情况统计

单因素	赋值情况
吸烟史	有 = 1, 无 = 0
病灶位置	下肺叶 = 1, 上肺叶 = 0
病理类型	肺腺癌 = 1, 肺鳞癌 = 0
病理分期	Ⅳ期 = 1, Ⅲ期 = 0
肿瘤分化程度	低分化 = 1, 高中分化 = 0
淋巴结转移	是 = 1, 否 = 0
术前新辅助化疗	是 = 1, 否 = 0
miR-19b	原始值赋值
miR-320a	原始值赋值

表 3 NSCLC 患者不良预后的 Logistic 多因素回归分析

单因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95% CI	P
吸烟史(以有为参考)	1.125	0.341	2.442	0.466	0.221~0.725	>0.05
病灶位置(以下肺叶为参考)	1.116	0.369	2.455	0.518	0.116~0.883	>0.05
病理类型(以肺腺癌为参考)	1.142	0.362	2.262	0.449	0.141~0.825	>0.05
病理分期(以Ⅳ期为参考)	1.635	0.776	7.255	5.241	0.229~0.955	<0.05
肿瘤分化程度(以低分化为参考)	1.565	0.716	6.914	5.514	1.235~8.995	<0.05
淋巴结转移(以是参考)	1.645	0.572	7.844	3.411	1.365~5.926	<0.05
术前新辅助化疗(以是为参考)	1.632	0.416	8.012	6.115	1.221~9.926	<0.05
miR-19b(以 ≥ 1 为参考)	1.434	0.718	8.826	5.772	1.231~9.889	<0.05
miR-320a(以 <1 为参考)	1.625	0.791	8.113	6.033	0.224~0.914	<0.05

2.3 EMT、非 EMT 患者的 miR-19b、miR-320a 及生存周期比较

经统计,95 例 NSCLC 患者中 35 例合并 EMT;经

检测,EMT 组的 miR-92b 水平高于非 EMT 组,miR-320a 水平高于非 EMT 组,PFS、OS 均短于非 EMT 组 ($P<0.05$),结果如表 4 所示。

表 4 EMT、非 EMT 患者的 miR-19b、miR-320a 及生存周期比较

组别	n/例	miR-19b	miR-320a	PFS/个月	OS/个月
EMT 组	35	2.06±0.33	0.71±0.13	9.63±1.35	10.22±2.41
非 EMT 组	60	1.55±0.34	1.12±0.41	8.22±1.36	8.98±1.45
<i>t</i>		7.128	5.739	4.888	3.136
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 miR-19b、miR-320a 与生存周期的相关性分析

经 Pearson 相关性系数检验,miR-19b 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 均呈负相关 ($P<0.05$);miR-320a 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 均呈正相关 ($P<0.05$),结果如表 5 所示。

表 5 miR-19b、miR-320a 与生存周期的相关性分析

组别	miR-19b		miR-320a	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PFS	-0.265	<0.05	0.352	<0.05
OS	-0.263	<0.05	0.354	<0.05

3 讨论

肺癌为临床常见恶性肿瘤之一,其发病类型以 NSCLC 最为常见。根治性手术为治疗早期肺癌的首选方法,但此病起病隐匿,多数患者发病初期缺乏特异性表现,待其就诊时病情多已发展至中晚期,此类患者经根治术治疗后病灶转移风险较高,极易发生不良预后^[11]。目前,临床认为中晚期 NSCLC 患者的预后与其原发病灶的侵袭、转移情况密切相关^[12]。在明确诊断病情后对患者的病理分期及转移情况进行综合评估能一定程度上指导临床治疗,并进一步延长生存周期。现阶段,临床更多通过监测血清肿瘤标志物水平预测 NSCLC 患者的病灶转移情况及预后水平,但常见肿瘤标志物在多种恶性肿瘤组织中均呈高水平表达,监测上述指标变化可一定程度评估 NSCLC 患者的病情进展,但可能无法预测患者

远期生存情况^[13-14]。

本次研究通过单因素分析及 Logistic 多因素回归分析,结果显示,TNM 分期为Ⅳ期、肿瘤低分化、合并淋巴结转移、术前未实施新辅助化疗、miR-92b ≥ 1 、miR-320a <1 均为影响 NSCLC 患者预后的危险因素。肿瘤 TNM 分期为各类恶性肿瘤病情严重程度的重要判定依据,随着病程延长、病灶体积持续增长,NSCLC 患者的病灶侵袭能力及转移能力均会逐步增强,与早期、中期患者相比,晚期患者接受手术治疗后发生不良预后的风险仍较高^[15]。肿瘤分化程度也是评估病灶侵袭、转移情况及病情进展的重要参数。相关研究^[16-17]表明,分化为组织中幼稚细胞发育为成熟细胞的重要过程,肿瘤分化主要用于评估肿瘤细胞与周围正常细胞的相似程度,通常高分化、中分化肿瘤细胞与正常细胞极为相似,其恶性程度普遍较低,而低分化肿瘤细胞与正常细胞存在较大差异,其对于常规放射治疗、化疗治疗的敏感性较差,极易发生扩散或转移,因此低分化 NSCLC 患者多数也会伴有邻近淋巴结转移。新辅助化疗为辅助根治术的重要方法,对缩小原发病灶体积、减轻周围组织受累、增强手术疗效均有重要意义。除上述临床特征外,本次研究结果显示,不同预后 NSCLC 患者的血清中的 miR-92b、miR-320a 含量也有较大差异,提示 miRNA 家族中的 miR-92b、miR-320a 或可成为预测 NSCLC 病情转归及预后的重要标志物。同时,miR-19b 对肿瘤相关因子活性具有靶向调控作用,NLK 为临床常见肿瘤相关活性因子,过表达 NLK 对肿瘤细胞的侵袭或转移均有较强的抑制效果。且

有研究^[18-19]表明,NLK 为反映肿瘤 EMT 过程的重要指标,能通过调节机体免疫功能及 Wnt/ β -catenin 信号通路而产生抑癌效果,但 miR-19b 对 NLK 具有负向调节机制,可通过抑制 NLK 活性而促使肿瘤发生 EMT。EMT 形成后会明显增强肿瘤细胞的侵袭、迁移能力,除可对患者手术、放化疗效果产生不利影响外,还可能一定程度上增加不良预后发生风险^[20]。相关研究^[21]表明,miR-320a 能通过调控 Fox 而促使肿瘤发生 EMT,高水平 Fox 可通过促使上皮细胞标志蛋白重新表达并下调间充质细胞标志物表达水平而阻断肿瘤 EMT。miR-320a 则是一种可抑制 Fox 表达的抑癌基因,低水平 miR-320a 可增加 Fox 表达量并加速肿瘤 EMT,进而对肿瘤患者预后产生不利影响。本研究中,EMT 组的 miR-92b 水平高于非 EMT 组,miR-320a 水平低于非 EMT 组,PFS、OS 均短于非 EMT 组,提示血清中的 miR-19b、miR-320a 含量与患者生存周期也有一定关联。本研究经 Pearson 相关性系数检验,血清 miR-19b 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 呈负相关,miR-320a 与 NSCLC 患者的 PFS、OS 均呈正相关,进一步证实了 miR-19b、miR-320a 表达水平与 NSCLC 患者生存情况的关联。

4 结论

miR-19b、miR-320a 与 NSCLC 患者的病情转归及预后均有密切关联,miR-19b 与患者生存周期呈负相关,miR-320a 与患者生存周期呈正相关。

参考文献

- [1] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8661.
- [2] 杜欢,童亚兰,王敏.2015 年至 2019 年山西地区非小细胞肺癌流行病学特征及预后影响因素分析[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(1):47-50.
- [3] WANG R J, DAI W X, GONG J, et al. Development of a novel combined nomogram model integrating deep learning-pathomics, radiomics and immunoscore to predict postoperative outcome of colorectal cancer lung metastasis patients[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):11.
- [4] 赵孝亮,李君艳,陈国荣.miRNA 在恶性肿瘤诊断中的作用[J]. *河南大学学报(自然科学版)*, 2023, 53(5):584-589.
- [5] 邢加强,张波,辛本强.LINC00094 靶向 miR-19b 对非小细胞肺癌增殖、侵袭的抑制作用及其分子机制[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(6):759-766.
- [6] 马春阳,周益龙,陈石,等.MiR-320a 靶向 FOXQ1 调控肝癌细胞增殖和侵袭的实验研究[J]. *肝胆外科杂志*, 2023, 31(2):147-153.
- [7] 钱剑男,杨邵瑜,陈雪琴,等.2022 年第 3 版《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(3):197-204.
- [8] BARBETTA C, ALLGAR V, MADDOCKS M, et al. Australia-modified karnofsky performance scale and physical activity in COPD and lung cancer: an exploratory pooled data-analysis[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2022, 12(e6):e759-e762.
- [9] MA Y J, ZONG H, WANG J S, et al. Efficacy and safety of apatinib in treatment of gastric cancer: a real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3):182.
- [10] 申雪芳,花晴,王敬,等.上皮-间质转化诱导转录因子在肺癌诊断和预后预测中的作用[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4):284-292.
- [11] 马师师,代雨然,陈晓品.IB 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗方式的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(3):303-308.
- [12] 杨波,陈洋,关静文,等.五项肿瘤标志物与非小细胞肺癌患者临床病理特征及预后的相关性研究[J]. *广州医科大学学报*, 2023, 51(1):40-44.
- [13] TRAPÉ J, BÉRGAMO S, GONZÁLEZ-GARCIA L, et al. Lung cancer tumor markers in serous effusions and other body fluids[J]. *Tumour Biol*, 2024, 46(s1):S99-S110.
- [14] 王芳,张鑫淼,张心瑜,等.非小细胞肺癌术后复发转移相关因素研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(5):121-123,151.
- [15] 尹博,霍承瑜.老年肺癌术后化疗患者 3 年预后评估及影响因素分析[J]. *老年医学与保健*, 2024, 30(1):138-145.
- [16] 徐源,梁乃新,刘洪生.非小细胞肺癌新辅助免疫治疗的预后影响因素:病理淋巴结转移程度与原发灶缓解程度[J]. *首都医科大学学报*, 2024, 45(4):649-653.
- [17] 田蜜,雷海科,高翠娥,等.2292 例非小细胞肺癌患者随访及生存预后影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2023, 52(12):1812-1817.

- [18] 王擎实,任宏,王华,等.MiR-375、miR-92b 靶向 NLK 对非小细胞肺癌细胞生物学功能及上皮间质转化的影响[J].山西医科大学学报,2022,53(8):915-921.
- [19] 李丹,李睿尧,李膺函,等.血清 miR-19b、miR-744-5p 水平在非小细胞肺癌诊断中的临床价值[J].国际肿瘤学杂志,2024,51(2):83-88.
- [20] MANFIOLETTI G, FEDELE M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) 2021[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(10):5848.
- [21] 王丽娟,胡倩,薛海霞.MiR-320a 调控非小细胞肺癌细胞的上皮细胞间质化过程研究[J].武警医学,2020,31(12):1053-1057.
- [收稿日期:2024-08-18]
- [责任编辑:郭海婷 英文编辑:周寿红]