

# 食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 变化及与预后的关系分析

张勇<sup>1</sup>, 赵园园<sup>1</sup>, 张萍<sup>2</sup>, 任玉峰<sup>1</sup>

1. 山西省肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西医科大学附属肿瘤医院, 山西 太原 030013;  
2. 山西医科大学公共卫生学院, 山西 太原 030001

**【摘要】** 目的 分析食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 变化及与预后的关系。方法 2019 年 5 月至 2022 年 12 月山西省肿瘤医院收治的 183 例食管癌患者, 根据食管癌分期分为早期组 ( $n=76$ )、中期组 ( $n=58$ ) 和晚期组 ( $n=49$ ), 比较三组 miR-34a-5P、miR-204 水平。再根据治疗 1 年后患者预后情况分为未进展组 ( $n=33$ )、进展组 ( $n=98$ ) 和死亡组 ( $n=52$ ), 比较三组 miR-34a-5P、miR-204 水平。分析食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌分期及预后的相关性。结果 晚期组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于中期组和早期组, 中期组低于早期组 ( $P<0.05$ ); 死亡组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于进展组和未进展组, 进展组低于未进展组 ( $P<0.05$ ); miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌病情呈负相关、与食管癌患者预后呈正相关 ( $P<0.05$ )。结论 食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 水平随病情的加重逐渐降低, miR-34a-5P、miR-204 低表达预示着患者预后情况越差。

**【关键词】** 食管癌; miR-34a-5P; miR-204; 预后

**【中图分类号】** R735.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)06-0129-03

**Analysis of changes in miR-34a-5P and miR-204 and their relationship with prognosis in patients with esophageal cancer** ZHANG Yong<sup>1</sup>, ZHAO Yuan-yuan<sup>1</sup>, ZHANG Ping<sup>2</sup>, REN Yu-feng<sup>1</sup> 1. Shanxi Provincial Cancer Hospital/Shanxi Hospital of Cancer Hospital Affiliated to Chinese Academy of Medical Sciences/Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China; 2. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**【Corresponding author】** REN Yu-feng

**【Abstract】** **Objective** To analyze the changes of miR-34a-5P and miR-204 in patients with esophageal cancer and their relationship with prognosis. **Methods** One hundred and eighty-three patients with esophageal cancer in Shanxi Provincial Cancer Hospital from May 2019 to December 2022 were selected. According to the esophageal cancer staging, the patients were divided into an early group ( $n=76$ ), a middle group ( $n=58$ ) and a late group ( $n=49$ ). The levels of miR-34a-5P and miR-204 were compared among the three groups. By means of the prognosis status of patients after 1 year of treatment, they were classified into a non-progression group ( $n=33$ ), a progression group ( $n=98$ ) and a death group ( $n=52$ ). The levels of miR-34a-5P and miR-204 were compared. The correlation between the levels of miR-34a-5P and miR-204 in patients with esophageal cancer and the staging and prognosis of esophageal cancer was analyzed. **Results** The levels of miR-34a-5P and miR-204 in the late group were lower than those in the middle group and the early group ( $P<0.05$ ), and the above levels in middle group were lower than those in the early group ( $P<0.05$ ). The levels of miR-34a-5P and miR-204 were lower in the death group than those in the progression group and the non-progression group ( $P<0.05$ ), and the progression group were lower than the non-progression group ( $P<0.05$ ). The levels of miR-34a-5P and miR-204 were negatively correlated with disease condition of esophageal cancer ( $P<0.05$ ), and were positively correlated with prognosis of patients with esophageal cancer ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The expression levels of miR-34a-5P and miR-204 in patients with esophageal cancer are gradually decreased with the aggravation of the disease. The low expressions of miR-34a-5P and miR-204 indicate the worse prognosis of the patients.

**【Key words】** Esophageal cancer; miR-34a-5P; miR-204; Prognosis

食管癌是一种常见且高发的消化道恶性肿瘤, 病因复杂, 涉及范围广, 与基因学、不良生活饮食、感染等均有关系<sup>[1]</sup>。miRNA 是一类非编码单链小 RNA, 转录后可调控部分人类蛋白编码基因, 参与细胞生长、发育、凋亡等多项生理功能<sup>[2,3]</sup>。现有研究指出, p53 作为细胞中重要的抑癌基因, 约 50% 的肿

瘤中均能检测出 p53 基因突变或缺失, miR-34a 作为 p53 下游靶基因, 可抑制细胞周期相关基因表达, 促使细胞衰老<sup>[4]</sup>。但肿瘤细胞中的 miR-34a 表达量异常, 会影响肿瘤细胞异常增殖或使其凋亡功能减弱<sup>[5]</sup>。近年来, 随着基因数据库的不断研究, 基因 miR-34a-5P 和 miR-204 因具有抑制细胞迁移和侵袭的功能而被广泛关注, 相关研究发现, miR-34a-5P 和 miR-204 可作为抑癌基因, 通过调控多种下游靶分子而抑制癌细胞增殖<sup>[6,7]</sup>, 目前 miR-34a-5P、miR-204 表达在食管癌中的研究较少。本研究分析食管

**【基金项目】** 山西省基础研究计划项目 (编号: 202203021222386)

**【通讯作者】** 任玉峰

癌患者 miR-34a-5P、miR-204 变化及与预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2019 年 5 月至 2022 年 12 月山西省肿瘤医院收治的 183 例食管癌患者,纳入标准:诊断为食管癌<sup>[8]</sup>;年龄 18~80 岁;患者签署知情同意书,且临床资料完整;治疗前接受 miR-34a-5P、miR-204 检测;接受院内手术或放化疗等综合治疗;术后 1 年或放化疗停止时再次接受 miR-34a-5P、miR-204 检测,后随访取得预后结果。排除标准:合并其他恶性肿瘤患者;肝肾功能器质性损伤者;合并严重感染、放化疗并发症患者。本研究通过医院伦理委员会批准。

**1.2 方法** miR-34a-5P、miR-204 检测:将手术切除的食管癌细胞和食管黏膜细胞置于 10% FBS 的 DMEM 培养基中,在 37℃、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度条件下培养,每 2~3 d 换液 1 次,待细胞融合率达到 80% 时按 1:3 比例传代。采用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,收集细胞加入 TRIzol 溶液,混匀使细胞充分裂解,后静置,行离心分离处理,后添加无水乙醇离心去滤液、异丙醇离心分离,再使用 70% 乙醇洗涤,预冷后行离心分离处理,将沉淀采用 Buffer TE 水洗脱 miRNA,以琼脂糖凝胶电泳鉴定总 RNA 完整,紫外分光光度计检测总 RNA 浓度和纯度合格。取样品 5 μl,加入 miR-34a-5P、miR-204 逆转录引物,后逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行定量

PCR 扩增。取扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 miR-34a-5P、miR-204 相对表达量。

**1.3 观察指标** ①食管癌分期按第 7 版食管癌 TNM 分期<sup>[9]</sup>将肿瘤分为 I~IV 期,其中 I 期患者为早期,II、III 期患者为中期,IV 期患者为晚期,根据以上分期将患者分为早期组( $n=76$ )、中期组( $n=58$ )和晚期组( $n=49$ ),比较三组 miR-34a-5P、miR-204 水平。②治疗 1 年后,若患者肿瘤 TNM 分期未变化或出现降低归为未进展患者,肿瘤 TNM 分期出现加重归为进展患者,院内治疗期间或治疗后因癌症因素出现死亡归为死亡患者,根据患者预后情况分为未进展组( $n=33$ )、进展组( $n=98$ )和死亡组( $n=52$ ),比较三组 miR-34a-5P、miR-204 水平。③分析食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌分期及预后的相关性。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量数据以均数±标准差表示,组间比较采用  $t$  检验;相关性分析采用 Spearman 分析模型。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同病情患者一般资料比较** 三组性别、年龄、饮酒史比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );晚期组吸烟史、肿瘤  $\geq 3$  cm 占比高于中期组和早期组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 不同病情患者一般资料比较 [n(%)]

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁)	有吸烟史 [n(%)]	有饮酒史 [n(%)]	肿瘤大小[n(%)]	
		男	女				<3 cm	$\geq 3$ cm
晚期组	49	31(63.27)	18(36.73)	58.61±6.92	39(79.59)	35(71.43)	14(28.57)	35(71.43)
中期组	58	39(67.24)	19(32.76)	55.77±10.48	30(51.73)	42(72.41)	26(44.83)	32(55.17)
早期组	76	46(60.53)	30(39.47)	53.69±15.73	35(46.05)	58(76.32)	45(59.21)	31(40.79)
统计量		$\chi^2=0.639$		$F=2.397$	$\chi^2=14.562$	$\chi^2=0.448$	$\chi^2=11.333$	
P		0.726		0.094	<0.001	0.799	0.003	

**2.2 不同分期患者 miR-34a-5P、miR-204 水平比较** 晚期组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于中期组与早期组( $P<0.05$ ),中期组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于早期组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同分期患者 miR-34a-5P、miR-204 水平比较

组别	n	miR-34a-5P	miR-204
晚期组	49	0.86±0.12 <sup>ab</sup>	1.21±0.20 <sup>ab</sup>
中期组	58	0.94±0.14 <sup>b</sup>	1.49±0.31 <sup>b</sup>
早期组	76	1.07±0.20	1.54±0.37
F		26.277	17.800
P		<0.001	<0.001

a 与中期组比较, $P<0.05$ ;b 与早期组比较, $P<0.05$

**2.3 不同预后患者 miR-34a-5P、miR-204 水平比较** 死亡组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于进展组与未进展组( $P<0.05$ ),进展组 miR-34a-5P、miR-204 水平低于未进展组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 不同预后患者 miR-34a-5P、miR-204 水平比较

组别	n	miR-34a-5P	miR-204
死亡组	52	0.69±0.17 <sup>#*</sup>	0.86±0.27 <sup>#*</sup>
进展组	98	0.90±0.28 <sup>*</sup>	1.38±0.40 <sup>*</sup>
未进展组	33	1.32±0.35	1.66±0.51
F		55.855	48.710
P		<0.001	<0.001

#与进展组比较, $P<0.05$ ;\*与未进展组比较, $P<0.05$

**2.4 食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 水平与分期、预后的相关性分析** miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌病情呈负相关 ( $P < 0.05$ ), miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌患者预后呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 水平与分期、预后的相关性

指标	食管癌病情分期		食管癌患者预后	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
miR-34a-5P	-0.547	<0.001	0.631	<0.001
miR-204	-0.513	<0.001	0.667	<0.001

### 3 讨论

食管癌是常见且致死率高的恶性肿瘤之一,临床早期无淋巴结转移可选择手术切除或放射治疗,晚期则多选择化疗药物或综合治疗。但随着食管癌治疗的不断发展,其 5 年生存率未明显提高<sup>[10,11]</sup>。近年来,miR-34a-5P 和 miR-204 的多功能机制受到广泛关注,但其与食管癌的关系尚未查明。本研究以不同病情和预后的食管癌患者为研究对象,旨在探讨 miR-34a-5P、miR-204 与食管癌发展及预后的相关性。

miR-34a-5P 作为一种小分子 RNA,参与多种细胞功能调节,在抑制癌细胞迁移和侵袭中能发挥一定作用<sup>[12]</sup>。相关研究发现,血管平滑肌细胞中 miR-34a-5P 减低,迁移能力会有所增加,而其高表达会抑制肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[13]</sup>。而 miR-204 在正常组织来源的细胞中有一定程度的表达,可调控细胞正常的增殖、凋亡及分化。但 miR-204 在多种恶性肿瘤中表达下调,提高 miR-204 基因和相关信号通路的调控,能起到一定抑制肿瘤增殖的作用<sup>[14]</sup>。有研究表明,miR-204 在结直肠癌组织和细胞系中低表达,使其靶基因上调,从而促进肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭等过程<sup>[15]</sup>。本研究结果发现,晚期组 miR-34a-5P、miR-204 水平均低于中期组与早期组,中期组低于早期组,且 miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌病情呈负相关,说明 miR-34a-5P、miR-204 在食管癌细胞中呈现低表达,其表达水平与食管癌分期有关。

研究 miR-34a-5P、miR-204 表达异常均可影响细胞增殖、侵袭和转移,而癌症患者生存受多方面因素影响<sup>[16]</sup>。本研究发现,死亡组患者 miR-34a-5P、miR-204 水平均低于进展组与未进展组,进展组低于未进展组,且 miR-34a-5P、miR-204 水平与食管癌患者预后呈正相关,表明 miR-34a-5P、miR-204 低表达预示食管癌患者生存期缩短,但由于本研究中不同预后患者一般资料差异明显,miR-34a-5P、miR-204 是否为食管癌患者预后的独立危险因素还未得到进一步证实,临床也仅能将 miR-34a-5P、miR-204 表达情况作为食管癌治疗中有利参考,不可作为评

估患者预后的准确依据。

综上,食管癌患者 miR-34a-5P、miR-204 变化与患者病情具有一定相关性,病情越严重,miR-34a-5P、miR-204 表达水平越低,其预后情况越差,临床可结合患者 miR-34a-5P、miR-204 变化,为临床治疗提供有利参考。但本研究还存在一定不足之处,因研究未知晓 miR-34a-5P、miR-204 相关靶基因的表达情况,且其表达情况与肿瘤浸润深度、淋巴结转移情况尚不可知,临床参考价值有限,仍需进一步深入研究探讨。

### 【参考文献】

- [1] 邓伟明,李道航,孟凡亮.食管癌组织 miR-122-5p、CREB1 mRNA 表达变化及其临床意义[J].山东医药,2022,62(1):10-14.
- [2] 刘聪,高丽洁,王淑芳,等.lncRNA HOXC13-AS 调控 miR-204-5p 对食管癌细胞增殖和凋亡的影响[J].河北医药,2022,44(5):673-677.
- [3] 王佳,许红英,高峰,等.UCHL1-AS1/miR-629 轴调控食管癌细胞增殖、迁移和侵袭的调控机制[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2192-2197.
- [4] 汪洋,高云飞,杨月莹,等.食管癌组织中 miR-34a 与 survivin 的表达及与病理特征的相关性[J].临床和实验医学杂志,2022,21(16):1721-1725.
- [5] 盖宇,汪美华.miR-34a 调控的 M2 型巨噬细胞极化对食管癌细胞迁移和凋亡的影响[J].免疫学杂志,2022,38(2):139-144.
- [6] 邓思雨,梁冰,魏薇,等.miR-34a-5p 对三阴性乳腺癌细胞的影响及相关机制研究[J].中国生物工程杂志,2023,43(1):18-26.
- [7] 范荣辉,徐子寒,慕生枝,等.MALAT1 通过靶向 miR-204 调控 TFAM 表达对皮肤鳞状细胞癌增殖及凋亡的影响[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(2):9-15.
- [8] 陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学第 9 版[M].北京:人民卫生出版社,2018:273-277.
- [9] 陈龙奇.制订 2009 第 7 版食管癌 TNM 分期标准[J].中国胸心血管外科临床杂志,2008,15(1):52-55.
- [10] 赵蓓蓓,吴帅.miR-27a,miR-138-5p 对食管癌的早期诊断价值及其病理分化程度的关系研究[J].实用癌症杂志,2023,38(5):722-725.
- [11] 洪永贵,胡彦伟,徐露娟,等.食管癌患者血清 miR194 水平及癌组织中 KDM5B 表达水平与食管癌临床病理特征的关系[J].保健医学研究与实践,2022,19(11):41-46.
- [12] 刘颖,查卫娜,杨晓琳,等.甲状腺乳头状癌患者血清 miR-34a-5p、miR-4709-3p 水平变化及其诊断效能[J].山东医药,2022,62(32):56-59.
- [13] 楚利涛,李兴华,朱梁豫,等.骨肉瘤患者血清中 miR-34a、miR-449a 表达及与新辅助化疗耐药的关系[J].实用癌症杂志,2022,37(3):388-391.
- [14] 何舟,常毅,李涛.miR-204 和 Six1 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J].中国现代普通外科进展,2022,25(1):27-31.
- [15] 胡咏,黄士月,张天丹,等.miR-204 启动子甲基化作为结直肠癌表观遗传生物标志物的临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(2):120-126.
- [16] 徐露娟,洪永贵,宋学坤,等.血浆 miR-93、miR-144 检测在食管癌患者预后评估中的价值[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(12):1364-1368.

(收稿日期:2024-02-27;修回日期:2024-05-05)

(本文编辑:林 赞)