

非小细胞肺癌患者 miR-221、miR-630 表达及与预后的关系

刘战飞¹, 朱文龙¹, 陈勇¹, 杨得振², 刘园蔚², 李少民³

1. 杨凌示范区医院, 陕西 杨凌 712100; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 710000; 3. 西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004

【摘要】 目的 分析非小细胞肺癌(NSCLC)患者 miR-221、miR-630 表达及与预后的关系。方法 选取 102 例 NSCLC 患者, 测定 NSCLC 组织与癌旁组织 miR-221、miR-630 相对表达量, 分析 NSCLC 组织 miR-221、miR-630 表达与临床病理特征以及预后的关系。结果 NSCLC 组织 miR-221 相对表达量高于癌旁组织, miR-630 相对表达量低于癌旁组织 ($P < 0.05$); 不同 TNM 分期、淋巴结转移情况的患者 NSCLC 组织 miR-221、miR-630 相对表达量差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); miR-221 高表达组 3 年生存率为 60.94% (39/64), 低于 miR-221 低表达组的 81.58% (31/38) ($P < 0.05$); miR-630 高表达组 3 年生存率为 80.00% (32/40), 高于 miR-630 低表达组的 61.29% (38/62) ($P < 0.05$); NSCLC 组织 miR-221、miR-630 均为无进展生存期(PFS)的独立影响因素 ($P < 0.05$)。结论 NSCLC 组织 miR-221 高表达、miR-630 低表达均与患者的不良预后有关。

【关键词】 非小细胞肺癌; miR-221; miR-630; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)02-0071-04

Expressions of miR-221 and miR-630 in NSCLC patients and their relationship with prognosis

LIU Zhan-fei¹, ZHU Wen-long¹, CHEN Yong¹, YANG De-zhen², LIU Yuan-wei², LI Shao-mim³ 1. Yangling Demonstration Zone Hospital, Yangling 712100, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 710000, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

【Corresponding author】 LIU Yuan-wei

【Abstract】 **Objective** To analyze the expressions of miR-221 and miR-630 in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and their relationship with prognosis. **Methods** One hundred and two patients with NSCLC were selected. The relative expression levels of miR-221 and miR-630 in NSCLC tissues and adjacent tissues were determined. The relationship between the expressions of miR-221 and miR-630 in NSCLC tissues and the clinicopathological features and prognosis was analyzed. **Results** The relative expression level of miR-221 in the NSCLC tissues was higher than that in the adjacent tissues ($P < 0.05$) while the relative expression level of miR-630 was lower than that in the adjacent tissues ($P < 0.05$). The relative expression levels of miR-221 and miR-630 in NSCLC tissues were significantly different among patients with different TNM stages and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of the miR-221 high expression group was 60.94% (39/64), which was lower than 81.58% (31/38) of the miR-221 low expression group ($P < 0.05$). The 3-year survival rate of the miR-630 high expression group was 80.00% (32/40), which was higher than 61.29% (38/62) of the miR-630 low expression group ($P < 0.05$). miR-221 and miR-630 in NSCLC tissues were independent influencing factors for progression-free survival (PFS) ($P < 0.05$). **Conclusions** The high expression of miR-221 and the low expression of miR-630 in NSCLC tissues are related to the poor prognosis of the patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; miR-221; miR-630; Clinicopathological features; Prognosis

非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗手段日益多样, 包括手术、放疗以及最近兴起的靶向治疗和免疫治疗等, 治疗方法的发展使预后得以改善, 但 NSCLC 患者的长期生存率仍然较低, 探索新的生物标志物和治疗靶点是迫切需求^[2,3]。微小 RNA (miRNA) 是一类重要的基因表达调控因子, 已被证实在调控基因表达及参与肿瘤发生、发展的过程中扮演重要角色^[4,5]。miRNA 通过与目标 mRNA 的 3' 非编码区域结合, 抑制其翻译或促进其降解, 特别是在 NSCLC 的背景下, miRNA 对肿瘤的侵袭性、耐药性以及患者的预后等方面的

影响, 成为了研究的热点^[6]。miR-221 在多种肿瘤中作为促进肿瘤发展的因素出现, 通过靶向和调控抑癌基因, 促进肿瘤细胞的增殖、扩散和侵袭。miR-630 则通常表现为抑制因子, 通过抑制蛋白激酶 B (AKT)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等关键信号转导通路, 阻碍肿瘤的生长和转移^[7,8]。因此, 这两种 miRNA 的表达水平或许可成为预测 NSCLC 患者预后的重要指标。此外, miRNA 的表达模式不仅揭示了肿瘤的生物特性, 还可能与患者对特定治疗方案的反应性相关联。因此, 深入探究 miR-221 与 miR-630 在 NSCLC 中的角色, 对于开发新的诊断工具和预后评估方法具有重要价值。本研究通过分析 NSCLC 患者组织样本中 miR-221 与 miR-630 的表达水平, 旨在探讨它们与患者的病理特征及预后之间

【基金项目】 陕西省重点研发计划项目 (编号: S2022-YF-YBSF-0603)

【通讯作者】 刘园蔚

的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月杨凌示范区医院收治的 102 例 NSCLC 患者。纳入标准:病理检测确诊;18~75 岁;TNM 分期^[9]I~IV 期;未接受过任何形式的抗肿瘤治疗;ECOG 性能状态评分^[10]0~2 分。排除标准:存在心脏病、肝病、肾病或其他严重慢性疾病;过去 5 年内有其他恶性肿瘤史;临床、随访资料不完整。102 例患者中,男 62 例,女 40 例;年龄 26~75 岁 $[(56.33 \pm 11.29)$ 岁];TNM 分期 I/II 期 36 例,III/IV 期 66 例;有淋巴结转移 58 例。

1.2 检测方法 收集手术切除的肿瘤组织及相邻非癌组织样本,采用 RNA 保护试剂立即冷冻样本,存储于-80℃冰箱。采用 miRNA 专用提取试剂盒取总 RNA,采用 N 光谱光度计测定 A260/A280 比值,确保 A260/A280 比值在 1.8~2.1。采用特异性 miRNA 反转录引物和反转录试剂盒(miScript II RT Kit, Qiagen)将提取的 RNA 转录为 cDNA,反转录条件:37℃ 60 min,95℃ 5 min。qRT-PCR 条件:95℃ 预变性 2 min,随后 40 个循环:95℃ 15 s(变性),55℃ 30 s(退火),72℃ 30 s(延伸)。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公

式计算 miR-221 和 miR-630 相对表达量。

1.3 随访 患者自手术治疗之日起,每 3~6 个月一次门诊或电话随访,统计因肿瘤死亡情况,统计 3 年生存率及无进展生存期(PFS)。PFS 定义为手术治疗之日至疾病进展或任何原因死亡的时间间隔,若研究结束时未出现疾病进展且仍然存活,其 PFS 记录为手术治疗日至末次随访日期之间的时间间隔。

1.4 观察指标 比较 NSCLC 组织与癌旁组织 miR-221、miR-630 相对表达量,分析 NSCLC 组织 miR-221、miR-630 表达与临床病理特征及预后的关系。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验进行生存率比较;采用 Cox 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组织与癌旁组织 miR-221、miR-630 相对表达量比较 癌灶组织 miR-221 相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$),miR-630 相对表达量低于癌旁组织($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NSCLC 组织与癌旁组织 miR-221、miR-630 相对表达量比较

组织类型	例数	miR-221	miR-630
NSCLC 组织	102	2.86 ± 0.72	0.92 ± 0.24
癌旁组织	102	1.08 ± 0.32	1.65 ± 0.38
<i>t</i>		22.816	16.404
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征患者 NSCLC 组织 miR-221 相对表达量比较 TNM 分期 III/IV 期、有淋巴

结转移者 NSCLC 组织 miR-221 相对表达量分别高于 I/II 期、无淋巴结转移者($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者 NSCLC 组织 miR-221 相对表达量比较

项目	miR-221	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	男($n=62$)	2.91 ± 0.60	1.082
	女($n=40$)	2.78 ± 0.58	
年龄	≤60 岁($n=48$)	2.81 ± 0.59	0.729
	>60 岁($n=54$)	2.90 ± 0.65	
TNM 分期	I/II 期($n=36$)	2.57 ± 0.53	3.517
	III/IV 期($n=66$)	3.02 ± 0.66	
淋巴结转移	有($n=58$)	3.09 ± 0.62	10.961
	无($n=44$)	2.56 ± 0.60	

2.3 不同临床病理特征患者 NSCLC 组织 miR-630 表达量比较 TNM 分期 III/IV 期、有淋巴结转移者 NSCLC 组织 miR-630 相对表达量分别低于 I/II 期、无淋巴结转移者($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 NSCLC 组织 miR-221、miR-630 表达与预后

的关系 分别以 miR-221、miR-630 相对表达量的中位数为临界值,将患者分为 miR-221 高表达组($n=64$)、miR-221 低表达组($n=38$),miR-630 高表达组($n=40$)、miR-630 低表达组($n=62$),miR-221 高表达组 3 年生存率为 60.94% (39/64),低于 miR-221

低表达组的 81.58% (31/38), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。miR-630 高表达组 3 年生存率为 80.00% (32/40), 高于 miR-630 低表达组的 61.

29% (38/62), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

表 3 不同临床病理特征患者癌灶组织 miR-630 表达量比较

项目	miR-630	<i>t</i>	<i>P</i>	
性别	男 (<i>n</i> =62)	0.89±0.20	1.896	0.061
	女 (<i>n</i> =40)	0.97±0.22		
年龄	≤60 岁 (<i>n</i> =48)	0.94±0.19	0.950	0.344
	>60 岁 (<i>n</i> =54)	0.90±0.23		
TNM 分期	I/II 期 (<i>n</i> =36)	1.07±0.17	5.637	<0.001
	III/IV 期 (<i>n</i> =66)	0.84±0.21		
淋巴结转移	有 (<i>n</i> =58)	0.80±0.22	6.745	<0.001
	无 (<i>n</i> =44)	1.08±0.19		

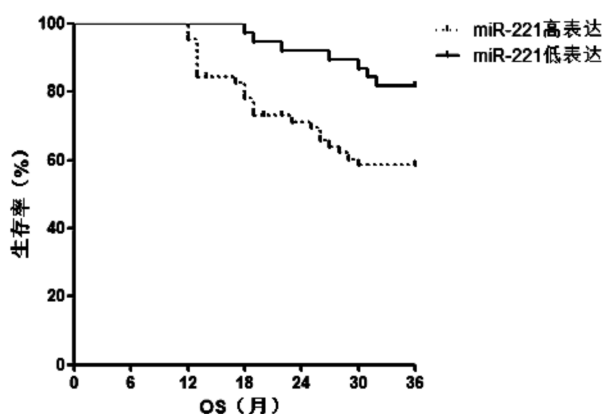


图 1 miR-221 高表达组与低表达组预后生存曲线

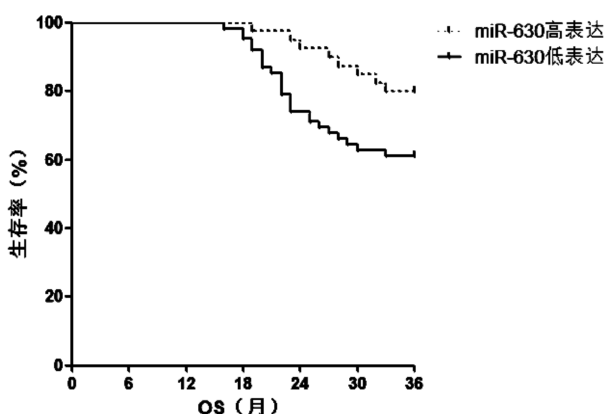


图 2 miR-630 高表达组与低表达组预后生存曲线

2.5 NSCLC 患者预后的 Cox 多因素分析 Cox 多因素分析显示, Cox 多因素回归模型分析显示, NSCLC 组织 miR-221、miR-630 均为 NSCLC 患者 PFS 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响 NSCLC 患者 PFS 的 Cox 多因素分析

因素	<i>P</i>	HR	95% CI
miR-221 相对表达量	0.009	1.244	1.056 ~ 1.467
miR-630 相对表达量	0.022	0.824	0.698 ~ 0.971

3 讨论

NSCLC 的发展与多种分子机制和临床特征密切相关, 其中, miRNA 和表观遗传修饰在肿瘤的发生、发展及转移中扮演着关键角色^[11]。miR-221 和 miR-630, 已被证实在多种恶性肿瘤中扮演重要角色, 但二者在 NSCLC 中的作用仍不完全明确^[12,13]。随着个体化医疗和精准治疗的发展, 探索这些 miRNA 在 NSCLC 中的作用, 不仅有助于加深对肿瘤生物学的理解, 也可能为 NSCLC 的诊断和治疗提供新的靶点。

本研究结果显示, NSCLC 组织中 miR-221 的表达显著高于癌旁组织。miR-221 是临床研究较广泛的 miRNA, 已在多种癌症中被发现过表达, 并与恶性程度、预后不良密切相关^[14]。在 NSCLC 中, miR-221 可直接靶向 TEN、TIMP3 和 DDIT4 等多个抑癌基因, 抑制其表达, 从而激活 AKT 信号通路, 促进细胞周期进程, 抑制细胞凋亡, 增强肿瘤细胞的生存和增殖能力^[15]。此外, miR-221 还可通过调节细胞外基质降解相关酶如 MMPs 的表达, 增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力, 加剧肿瘤的恶性程度, 成为肿瘤进展的重要驱动因子^[16]。本研究结果显示, TNM 分期 III/IV 期、有淋巴结转移者 NSCLC 组织 miR-221 相对表达量分别高于 I/II 期、无淋巴结转移者, 与既往文献一致, 提示 miR-221 与 NSCLC 的病理特征密切相关。

此外, 本研究显示 NSCLC 组织中 miR-630 相对于癌旁组织表达降低, 且在 TNM 分期 III/IV 期以及有淋巴结转移的患者中, 其表达进一步降低。既往关于 miR-630 在肿瘤中作用的研究显示, miR-630 表达下调通常与肿瘤的恶性程度增加、预后不良相关。在 NSCLC 中, miR-630 的可能作用机制分析如下: 其一, 既往研究表明 miR-630 可直接靶向并抑制

AKT2、EGFR 等多个与肿瘤生长和存活密切相关的信号分子,这些信号分子在多种恶性肿瘤中发挥着促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用,miR-630 通过降低这些蛋白的表达,抑制肿瘤细胞生长^[17];其二,miR-630 可能通过影响肿瘤细胞与周围微环境的相互作用,比如抑制血管生成、限制肿瘤的养分和氧气供应,从而抑制肿瘤进展;其三,miR-630 通过靶向调节细胞骨架重组和细胞外基质降解相关分子如 MMPs,降低肿瘤细胞的迁移能力和侵袭性,从而一致肿瘤的局部扩散和远处转移^[18]。

本研究根据 miR-221 和 miR-630 的表达水平将患者进行分组,进一步探索二者在 NSCLC 患者预后中的作用。结果显示,miR-221 的高表达与较低的 3 年生存率显著相关,而 miR-630 的高表达则与较高的 3 年生存率显著相关。此外,Cox 多因素回归模型分析进一步证实了 miR-221 和 miR-630 作为独立预后因素在 NSCLC 患者 PFS 中的重要性。可见,miR-221 和 miR-630 不仅在肿瘤生物学行为中扮演着重要角色,而且在患者的长期生存预后中具有重要影响。miR-221 的高表达可增加肿瘤的侵袭性和恶性程度,导致患者生存期缩短,与 miR-221 促进肿瘤增殖、迁移和侵袭的分子机制相符。相反,miR-630 作为一种肿瘤抑制因子,在 NSCLC 患者中的高表达与更好的生存预后相关,反映其通过抑制关键的肿瘤促进通路来限制肿瘤进展的能力。

综上所述,NSCLC 组织中 miR-221 和 miR-630 的表达与患者的分期、淋巴结转移及预后密切相关,且二者均可作为独立预后因素。miR-221 和 miR-630 的不同表达模式及其对肿瘤生物行为的影响,可为 NSCLC 的分子诊断和靶向治疗提供新的思路。

【参考文献】

[1] 徐谊,徐祥,王守峰,等. 非小细胞肺癌 miRNA-191 启动子区甲基化状态及其临床病理特征的相关分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(10):1667-1671.

[2] 陈家亮,周向东,刘畅,等. miRNA-139-5p 通过靶向调控 CXCR4/CXCL12 信号通路逆转非小细胞肺癌 A549 细胞顺铂耐药[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(8):1379-1385.

[3] 王达,马异峰,马尚,等. 血清 miRNA-19b 在早期非小细胞肺癌辅助诊断中的临床价值[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(8):1172-1175.

[4] 冉凤英,彭伟东,陈浩,等. 血浆外泌体 miRNA-221 对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(1):91-95.

[5] 贾永,阎鹏,王榕. circ_RNF111 靶向 miRNA-361-5p 对非小细胞肺癌细胞增殖和凋亡能力的影响[J]. 癌症进展, 2022, 20(17):1816-1820.

[6] 余意,江玲. 血清 miRNA-126, miRNA-449a 表达在非小细胞肺癌培美曲塞联合顺铂治疗效果和预后评估中的意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(1):51-55.

[7] Shen Q, Wang H, Zhang L. TP63 Functions as a Tumor Suppressor Regulated by GAS5/miR-221-3p Signaling Axis in Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells [J]. Cancer Manag Res, 2023, 24(15):217-231.

[8] Song S, Shi Y, Zeng D, et al. circANKRD28 inhibits cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer through the miR-221-3p/SOCS3 axis [J]. J Gene Med, 2023, 25(4):3478-3482.

[9] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7):1109-1121.

[10] Manapov F, Eze C. Survival advantage for etoposide/cisplatin over paclitaxel/carboplatin concurrent chemoradiation in patients with inoperable stage III NSCLC: a subgroup analysis for ECOG 2 patients would be of great interest[J]. Ann Oncol, 2017, 28(9):2319-2320.

[11] 王曦帆,朱传东,陈芳芳. 基于 GEO 数据库的小细胞肺癌 lncRNA-miRNA-mRNA 网络的构建与潜在的诊治靶点分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(2):97-104.

[12] 李新洋,连相尧,白璐,等. 基于基因芯片技术构建与非小细胞肺癌患者预后相关的内源性竞争性 RNA 网络[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(3):283-290.

[13] 柴华,王艳. miR-25 在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(18):3321-3324.

[14] 杨琪,明显均,王秀娟,等. 红景天苷通过 miRNA-210-3p/E2F3 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4):625-631.

[15] 关英,郭丽云,王千千,等. 血清微小 RNA-150 表达水平与晚期非小细胞肺癌患者行表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗效果及预后的关系[J]. 广西医学, 2021, 43(22):2660-2664.

[16] 董延琥,王艺静. miR-150-5p 调控非小细胞肺癌的 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(8):1219-1223.

[17] Simiene J, Dabkeviciene D, Stanciute D, et al. Potential of miR-181a-5p and miR-630 as clinical biomarkers in NSCLC [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):857-861.

[18] Wang B, Li J, Li Y, et al. MiR-630 suppresses non-small cell lung cancer by targeting vimentin [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(9):24536-24540.

(收稿日期:2024-04-02;修回日期:2024-07-05)

(本文编辑:林 贇)