

论 著

低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值*

孟文书 高蔚*

南京鼓楼医院集团宿迁医院
(江苏 宿迁 223800)

【摘要】目的 探究低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值。**方法** 回顾性分析我院2020年7月-2022年11月收治的96例肺癌患者(肺癌组)临床资料,另选取同期在我院诊治的96例肺部良性病变患者为对照组。对所有受试者进行低剂量螺旋CT扫描检查;实时荧光定量PCR法检测肺癌患者及对照组患者血清miR-940、miR-412表达水平;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值;以病理学检查为金标准,分析低剂量螺旋CT扫描、血清miR-940、miR-412单独诊断及三者联合诊断肺癌的诊断效能。**结果** 肺癌组患者血清miR-940水平(0.69 ± 0.18)水平显著低于对照组患者(0.97 ± 0.30)($P < 0.05$),miR-412水平(1.49 ± 0.33)显著高于对照组患者(1.10 ± 0.30)($P < 0.05$);低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌的灵敏度为78.13%、特异度为73.96%,准确度为76.04%;ROC曲线结果显示,miR-940、miR-412单独诊断肺癌的AUC为0.782、0.799,敏感度分别为87.5%、62.5%,特异性分别为53.1%、56.2%,准确度分别为70.31%、59.38%,血清miR-940、miR-412联合诊断肺癌的AUC为0.880,敏感度为89.6%,特异性为68.8%;低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌的敏感度为91.67%,特异度为89.58%,准确度为90.63%,联合诊断效能显著高于低剂量螺旋CT扫描、血清miR-940、miR-412单独检测。**结论** 低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌具有一定的诊断价值,可有效减小误诊率及漏诊率。

【关键词】 肺癌;低剂量螺旋CT扫描;miR-940;miR-412;诊断价值

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 CCL5通过影响TGF- β 信号通路调控非小细胞肺癌发生、发展的机制研究(BRA2020236)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.014

The Diagnostic Value of Low-dose Spiral CT Scanning Combined with Serum miR-940 and miR-412 for Lung Cancer*

MENG Wen-shu, GAO Wei*

Suqian Hospital of Nanjing Drum Tower Hospital Group, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the diagnostic value of low-dose spiral CT scanning combined with serum miR-940 and miR-412 for lung cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 96 lung cancer patients (lung cancer group) admitted to our hospital from July 2020 to November 2022, another 96 patients with benign lung lesions who were diagnosed and treated in our hospital were collected as the control group. Low-dose spiral CT scan was performed on all subjects; real-time fluorescence quantitative PCR method was applied to detect the expression levels of miR-940 and miR-412 in the serum of patients in lung cancer and patients in control group; receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the diagnostic value of serum miR-940 and miR-412 for lung cancer; using pathological examination as the gold standard, the diagnostic efficacy of low-dose spiral CT scans, serum miR-940, miR-412 alone, and their combination in the diagnosis of lung cancer was analyzed. **Results** The serum miR-940 level (0.69 ± 0.18) in the lung cancer group was obviously lower than that in the control group (0.97 ± 0.30) ($P < 0.05$), and the miR-412 level (1.49 ± 0.33) was obviously higher than that in the control group (1.10 ± 0.30) ($P < 0.05$); the sensitivity, specificity, and accuracy of low-dose spiral CT scanning in the diagnosis of lung cancer were 78.13%, 73.96%, and 76.04%, respectively; the ROC curve results showed that the AUC of miR-940 and miR-412 for diagnosing lung cancer alone was 0.782 and 0.799, with sensitivity of 87.5% and 62.5%, specificity of 53.1% and 56.2%, accuracy of 70.31% and 59.38%, respectively, the AUC of serum miR-940 combined miR-412 for diagnosing lung cancer was 0.880, with sensitivity of 89.6% and specificity of 68.8%; the sensitivity, specificity, and accuracy of low-dose spiral CT combined with serum miR-940 and miR-412 in the diagnosis of lung cancer were 91.67%, 89.58%, and 90.63%, respectively, the combined diagnostic efficacy was obviously higher than that of low-dose spiral CT combined with serum miR-940 and miR-412 detection alone. **Conclusion** Low dose spiral CT scanning combined with serum miR-940 and miR-412 has certain diagnostic value in the diagnosis of lung cancer, which can effectively reduce the misdiagnosis rate and missed diagnosis rate.

Keywords: Lung Cancer; Low Dose Spiral CT Scanning; miR-940; miR-412; Diagnostic Value

肺癌是呼吸系统最常见且严重威胁患者生命安全的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率^[1-2]。肺癌病情隐匿,发病初期临床症状不典型,大部分患者在确诊时已为中晚期,错失手术治疗最佳时机^[3]。因此,提高肺癌的早期诊断水平,可显著延长肺癌患者生存期改善患者预后。低剂量CT在低于常规CT剂量情况下,其敏感性与常规CT无明显差异,且在肺癌筛查方面优于胸部X射线检查,已成为肺癌诊断的重要手段^[4],其良性病变检出率高,但特异性较差。微小RNA(miRNA)是一类小分子RNA,在细胞增殖、分化、凋亡等过程中发挥重要作用,并参与肿瘤的发生发展,成为肿瘤治疗的潜在分子靶点^[5]。马天宇等^[6]研究发现,miR-940通过靶向抑制Cbl-b基因从而抑制肺腺癌细胞A549的增殖、迁移和侵袭。刘江帆等^[7]研究显示,miR-412-5p通过靶向原钙黏蛋白10进而对肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭产生影响。基于此,本研究旨在通过分析低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值,为提高肺癌的早期诊断率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析我院2020年7月至2022年11月收治的96例肺癌患者(肺癌组)临床资料,其中男性60例,女性36例,年龄41~72岁,平均(56.22 ± 6.79)岁。

纳入标准: 病理学检查诊断为肺癌;一般临床资料完整;神志正常,配合实验指标的观察。排除标准: 合并其它恶性肿瘤;存在肝、肾等重要脏器功能不全者;有CT检查禁忌者;合并未控制的严重感染。另选取同期在我院诊治的96例肺部良性病变患者为对照组,其中男性52例,女性44例,年龄41~70岁,平均(56.17 ± 6.41)岁。肺癌组与对照组患者在性别、年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 低剂量螺旋CT扫描 使用Brilliance 64多层螺旋CT机对患者肺部进行扫描,扫描条件: 辐射剂量20~40mSv,管电压80kv,管内流50mA,螺距1.0,重建层厚0.4~0.5mm,间距5mm,扫描时间6s,扫描范围: 胸廓入口至肺底。扫描完成后对原始数据进行重建,将重建图像传输至工作站,选择多平面重组技术和容积再现对患者肺病变数量、形态学特征及位置进行观察。

扫描完成后由2名阅片医师给出诊断结果,符合《中国肺癌低剂量螺旋CT筛查指南(2018年版)》^[8]中肺癌诊断标准即为阳性。

【第一作者】 孟文书,女,副主任医师,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病,肺癌。E-mail: wangtao10vip@163.com

【通讯作者】 高蔚,女,主任医师,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病,肺癌。E-mail: w202306070228@163.com

1.2.2 血清miR-940、miR-412测定 采集所有受试者入院次日清晨空腹肘静脉血3 mL, 离心分离上清(3000r/min, 15min), 血清于-70°C环境中保存待测。使用实时荧光定量PCR法对血清miR-940、miR-412水平进行测定, Trizol试剂提取总RNA, 并将其反转录为cDNA, 随后使用荧光定量PCR仪进行测定, 引物序列见表1。反应条件: 95°C预变性300s, 95°C变性20s, 60°C退火30s, 72°C延伸30s, 共40个循环。内参基因选择U6, 使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-940、miR-412相对表达水平, 此实验重复3次, 避免实验误差。

表1 引物序列

基因	上游引物5'-3'	下游引物5'-3'
miR-940	GTATAAAGGGCCCCGCT	AGGGTCCGAGGTATTTCGCACT
miR-412	CGCGGATCCAGCAGCAACCTGGAGTGG	CCGGAATTCGAGCTTGGACGTTGTGG
U6	TCGCTTCGGCAGCAC	ACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.3 观察指标 比较肺癌组与对照组血清miR-940、miR-412水平; 以病理检查为金标准, 评估血清miR-940、miR-412、低剂量螺旋CT扫描单独及联合评估肺癌的效能, 根据四表格法分析低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌的准确度、特异度及敏感度。

1.3 统计学方法 所有数据分析处理均采用SPSS 25.0软件进行。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 肺癌组与对照组间血清miR-940、miR-412表达水平差异比较使用t检验; 采用Kappa检验分析低剂量螺旋CT扫描单独及联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌与病理结果的一致性; 受试者工作特征曲线(ROC)评估血清miR-940、miR-412水平对肺癌的诊断价值, miR-940、miR-412联合诊断与其独立诊断肺癌的ROC曲线下面积(AUC)的比较行Z检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清miR-940、miR-412对比 与对照组相比, 肺癌组患者血清miR-940水平显著降低($P < 0.05$), miR-412水平显著升高($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组血清miR-940、miR-412水平对比

组别	n	miR-940	miR-412
肺癌组	96	0.69 ± 0.18	1.49 ± 0.33
对照组	96	0.97 ± 0.30	1.10 ± 0.30
t	-	7.842	8.568
P	-	<0.001	<0.001

2.2 低剂量螺旋CT扫描对肺癌的诊断价值 以病理检查结果为金标准, 评估低剂量螺旋CT扫描对肺癌的诊断价值。96例肺癌患者中, 有21例漏诊, 漏诊率为21.88%。96例肺部良性病变患者中有25例误诊, 误诊率为26.04%。低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌的灵敏度为78.13%、特异度为73.96%, 准确度为76.04%, 且低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌与病理结果具有中等的一致性(Kappa=0.521, $P < 0.001$), 见表3, 低剂量螺旋CT扫描典型影像见图1A-B。

表3 低剂量螺旋CT扫描对肺癌的诊断价值

低剂量螺旋CT扫描	病理结果		Kappa	P
	阳性	阴性		
阳性	75	25	0.521	0.000
阴性	21	71		
合计	96	96		

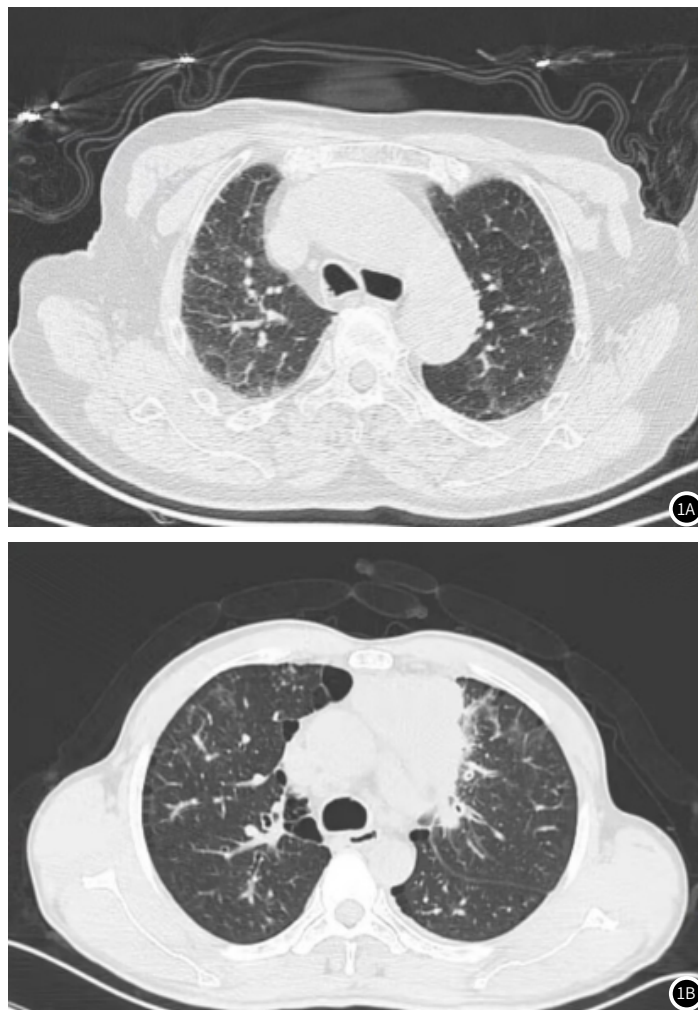


图1A-图1B 良性病变及肺癌患者典型病理影像结果; 图1A 肺部良性病变; 图1B 肺癌

2.3 血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值 ROC曲线结果显示, miR-940单独诊断肺癌的AUC为0.782(95%CI: 0.714~0.850), 其敏感度、特异性分别为87.5%、53.1%, 截断值为0.90; miR-412单独诊断肺癌的AUC为0.799(95%CI: 0.737~0.861), 其敏感度、特异性分别为62.5%、56.2%, 截断值为1.43。两者联合评估诊断肺癌的AUC为0.880(95%CI: 0.830~0.930), 其敏感度、特异性分别为89.6%、68.8%; 两者联合诊断的AUC显著大于miR-940单独诊断的AUC($Z = 1.994$, $P = 0.046$), miR-412单独诊断的AUC($Z = 2.278$, $P = 0.023$), 见图2。

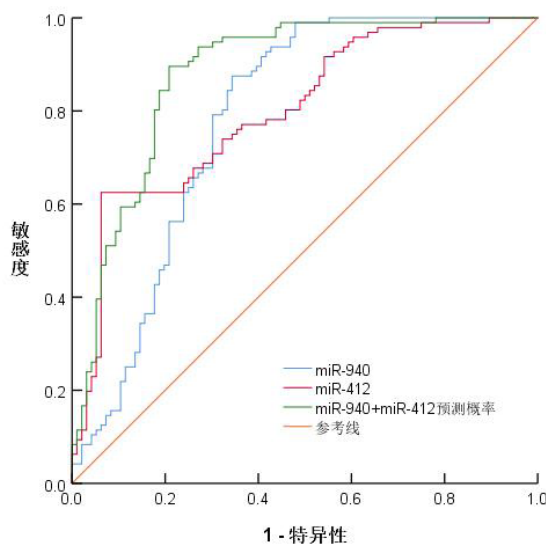


图2 血清miR-940、miR-412诊断肺癌的ROC曲线

2.4 低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值 以病理检查结果为金标准, 评估低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412对肺癌的诊断价值。研究结果显示, 低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌的敏感度为91.67%, 特异度为89.58%, 准确度为90.63%, 均显著高于低剂量螺旋CT扫描、血清miR-940、miR-412单独检测, 且其联合诊断效能与病理结果一致性较高($P < 0.001$), 漏诊率为9.41%, 误诊率10.42%, 均低于低剂量螺旋CT扫描、血清miR-940、miR-412单独检测, 见表4、5。

表5 低剂量螺旋CT扫描、血清miR-940、miR-412单独及联合诊断肺癌的效能分析

诊断方式	敏感度	特异度	准确度	漏诊率	误诊率	阳性预测值	阴性预测值
低剂量螺旋CT扫描	78.13%	73.96%	76.04%	21.88%	26.04%	75.00%	77.17%
miR-940	87.5%	53.1%	70.31%	12.50%	46.88%	65.11%	80.95%
miR-412	62.5%	56.2%	59.38%	37.50%	43.75%	58.82%	60.00%
三联合诊断	91.67%	89.58%	90.63%	9.41%	10.42%	88.51%	91.49%

3 讨论

肺癌为世界范围内的恶性肿瘤, 具有极高的发病率和死亡率, 因此肺癌的早期筛查和诊断显得尤为重要。传统的筛查方式为活检, 而使用活检来筛查早期肺癌具有很多缺陷, 因此, 探索可行的早期肺癌无创或微创筛查方法, 有助于肺癌早期诊断^[9-10]。低剂量螺旋CT扫描在低于常规CT的剂量具有与常规CT相同的敏感性, 在对肺癌进行筛查中优于胸透, 且成为目前重要的筛查方法。然而, 特异度较低, 良性病变检出率较高^[11-12]。在本研究中, 以病理检查结果为金标准, 低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌出现21例漏诊, 25例误诊, 进一步分析显示, 低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌的灵敏度为78.13%, 特异度为73.96%, 准确度为76.04%, 与王俊青等^[13]研究结果相近。此外, 低剂量螺旋CT扫描诊断肺癌与病理结果具有较高的一致性, 表明低剂量螺旋CT扫描可在一定程度诊断肺癌的发生, 但仍存在一定的局限性。为进一步提高临床诊断肺癌的准确性, 本研究采用低剂量螺旋CT扫描联合肺癌患者血清学指标miR-940、miR-412, 以期能有效提高肺癌的早期诊断率。

miRNA被定义为一类具有18-25个核苷酸的进化保守的、小分子非编码RNA, 通过与3'非翻译区(3' UTR)结合来调节靶基因, 广泛参与细胞凋亡、分化、增殖及器官发育等生理病理过程, 与多种肿瘤疾病的发生发展密切相关^[14-15]。miR-940是位于16p 13.3的miRNA, 在多种疾病中表达失调, 而在癌症中的表达仍存在争议^[16]。一方面, miR-940被发现存在于乳腺癌、子宫内膜癌中表达水平上调, 表明miR-940发挥促癌基因作用^[17-18]; 而另一方面, miR-940在非小细胞肺癌中表达下调, 发挥抑癌基因作用^[19]。本研究结果显示, miR-940在肺癌患者血清中表达水平显著低于肺部良性病变患者, miR-940在肺癌中发挥抑癌作用。推测可能是由于泛素连接酶Cbl基因与miR-940存在靶向关系, miR-940通过下调Cbl-b进而发挥抑癌作用^[5]。

miR-412作为miRNA家族成员之一, 同样被发现在不同疾病类型中表现出不同作用^[20]。Gai等^[21]研究发现, miR-412在口腔鳞状细胞癌患者唾液中表达水平上调, 表明miR-412在口腔鳞状细胞癌发挥促癌基因作用; 另一方面, miR-412被证明可以抑制糖代谢、侵袭和血管生成, 并通过靶向胶质瘤中的肌细胞增强因子2D来提高辐射敏感性^[22]。本研究发现在肺癌患者血清中miR-412表达水平显著高于肺部良性病变患者, miR-412在肺癌中发挥致癌作用。原钙黏蛋白10(PCDH10)作为miR-412下游靶基因之一发挥抑癌基因作用, miR-412通过靶向PCDH10进而对肺癌细胞增殖、迁移和侵袭产生影响^[6]。

ROC曲线结果得出, 血清miR-940、miR-412单独诊断肺癌的AUC均大于0.7。提示单纯血清学指标实验对肺癌均具有一定的诊断价值。另外三者联合诊断肺癌的敏感度、特异度及准确度均高于单一指标检测。表明低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412检测可显著提高肺癌的检出率, 具有较高的灵敏度和特异度。

综上所述, 肺癌患者血清中miR-940表达水平显著降低, miR-412表达水平显著升高, 采用低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412检测可显著提高肺癌的早期诊断效能。然而本

表4 低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412诊断肺癌与病理结果对比

低剂量螺旋CT扫描联合血清miR-940、miR-412	病理结果		Kappa	P
	阳性	阴性		
	(n=96)	(n=96)		
阳性	88	10	0.813	0.000
阴性	8	86		
合计	96	96		

研究存在样本量纳入较少、实验方案相对简单等不足, 未来可扩大样本量, 进一步完善实验设计, 为临床早期有效诊断肺癌提供更可靠的理论依据。

参考文献

- [1]刘亚群, 王布, 孔文杰, 等. miR-320a与VEGF在肺癌血清中表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3652-3654.
- [2]Su CC, Wu J, Neal J, et al. MA05.08 impact of low-dose CT screening for primary lung cancer on subsequent risk of brain metastasis: secondary analysis of NLSST [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3): S149-S150.
- [3]Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 93(10183): 1819-1830.
- [4]桂国华, 杨龙, 胡炎兴, 等. 血清CEA、Dickkopf-1检测联合低剂量螺旋CT扫描在肺癌早期诊断中的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(1): 67-70.
- [5]Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1723.
- [6]马天宇, 程序, 苏崇玉, 等. miR-940在非小细胞肺癌中的表达及对肺腺癌A549细胞生物学功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4102-4107.
- [7]刘江帆, 魏丹丹, 李朝红. miR-412-5p靶向PCDH10对肺癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(11): 1658-1663.
- [8]周清华, 范亚光, 王颖, 等. 中国肺癌低剂量螺旋CT筛查指南(2018年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(2): 67-75.
- [9]王莹, 张继. 影像组学在肺癌中的应用进展[J]. 医学综述, 2022, 28(7): 1399-1403.
- [10]吴江, 刘红萍, 赵明才, 等. 血清TSGF、VEGF-C水平对肺癌的早期诊断价值分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 622-626.
- [11]孙俊璋, 李建忠, 张丹杰, 等. 低剂量螺旋CT联合7种肿瘤自身抗体检测对早期肺癌的筛查价值[J]. 癌症进展, 2021, 19(4): 345-348.
- [12]王宁, 侯祥霞. 低剂量螺旋CT扫描在早期肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(23): 136-138.
- [13]王俊青, 闫迪, 毛瑞. 低剂量螺旋CT联合血清VEGF、CEA、CA125水平检测在早期肺癌诊断中的价值[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(3): 418-421.
- [14]Li P, Xiao Z, Luo J, et al. MiR-139-5p, miR-940 and miR-193a-5p inhibit the growth of hepatocellular carcinoma by targeting SPOCK1 [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2475-2488.
- [15]Ma T, Zhao Z, Wang Z, et al. MiR-940 inhibits migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via regulating CXCR2/NF- κ B system-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(11): 1359-1369.
- [16]Li H, Li Y, Tian D, et al. MiR-940 is a new biomarker with tumor diagnostic and prognostic value [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 25: 53-66.
- [17]Zhang H, Peng J, Lai J, et al. MiR-940 promotes malignant progression of breast cancer by regulating FOXO3 [J]. Biosci Rep, 2020, 40(9): BSR20201337.
- [18]Zhou Z, Xu YP, Wang LJ, et al. MiR-940 potentially promotes proliferation and metastasis of endometrial carcinoma through regulation of MRV11 [J]. Biosci Rep, 2019, 39(6): BSR20190077.
- [19]Jiang K, Zhao T, Shen M, et al. MiR-940 inhibits TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition and cell invasion by targeting Snail in non-small cell lung cancer [J]. J Cancer, 2019, 10(12): 2735-2744.
- [20]Liang H, Wang C, Gao K, et al. MicroRNA421 promotes the progression of non-small cell lung cancer by targeting HOPX and regulating the Wnt/ β catenin signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 20(1): 151-161.
- [21]Gai C, Camussi F, Broccoletti R, et al. Salivary extracellular vesicle-associated miRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 439.
- [22]Liu L, Cui S, Zhang R, et al. MiR-421 inhibits the malignant phenotype in glioma by directly targeting MEF2D [J]. Am J Cancer Res, 7(4): 857-868.

(收稿日期: 2023-06-11)

(校对编辑: 谢诗婷)