

· 论著 · 胃肠腹腔 ·

mi-RNA-100表达与结直肠癌患者临床病理及预后相关性分析

徐 毅*

南阳市第一人民医院胃肠外科(河南 南阳 473010)

【摘要】目的 探讨mi-RNA-100表达与结直肠癌患者临床病理及预后的相关性。**方法** 2018年1月至2020年2月, 选取南阳市第一人民医院收治的87例结直肠癌患者作为研究组, 同时选取同期来我院体检的87例健康者作为对照组, 采用实时荧光定量PCR法检测mi-RNA-100表达水平, 比较两组mi-RNA-100表达水平差异, 分析mi-RNA-100表达水平与结直肠癌患者病理特征的相关性, 并对结直肠癌患者进行3年随访调查, 分析不同mi-RNA-100表达水平的结直肠癌患者生存率差异。**结果** 研究组患者的mi-RNA-100表达水平明显低于对照组($P<0.05$); mi-RNA-100表达水平与结直肠癌患者临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移显著相关($P<0.05$), 且在临床分期为III~IV期、高分化、有淋巴结转移患者中的表达水平显著低于I~II期、中低分化、无淋巴结转移的患者($P<0.05$); 以-6.200为界值, >-6.200 为高表达组, <-6.200 为低表达组, 高表达组患者的3年生存率(75.76%)显著高于低表达组(38.89%)($P<0.05$)。**结论** 结直肠癌患者mi-RNA-100表达水平显著低于健康人群, 其表达水平与结直肠癌患者的临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移密切相关, 且mi-RNA-100低表达与患者低生存率显著相关。

【关键词】结直肠癌; mi-RNA-100; 临床病理; 预后; 相关性

【中图分类号】R574.62

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.3.054

The Correlation between the Expression of mi-RNA-100 and Clinicopathology and Prognosis in Patients with Colorectal Cancer

XU Yi*

Department of Gastrointestinal Surgery, Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473010, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between mi-RNA-100 expression and clinical pathology and prognosis in patients with colorectal cancer.

Methods From January 2018 to February 2020, A total of 87 patients with colorectal cancer admitted to our hospital were selected, and 87 healthy patients who came to Nanyang First People's Hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression level of mi-RNA-100, and the differences between the two groups were compared. The correlation between the expression level of mi-RNA-100 and the pathological features of colorectal cancer patients was analyzed, and a 3-year follow-up survey was conducted in colorectal cancer patients to analyze the difference in survival rate of patients with different expression levels of mi-RNA-100.

Results The expression level of mi-RNA-100 in the study group was significantly lower ($P<0.05$). The expression level of mi-RNA-100 was significantly correlated with the clinical stage, the degree of tumor differentiation and lymph node metastasis of colorectal cancer patients ($P<0.05$), and the expression level of mi-RNA-100 in patients with clinical stage III~IV, highly differentiated patients with lymph node metastasis was significantly lower than that in patients with stage I~II, moderately poorly differentiated patients without lymph node metastasis. Taking -6.200 as the cut-off value, >-6.200 as the high expression group and <-6.200 as the low expression group, the 3-year survival rate of the high expression group (75.76%) was significantly higher than that of the low expression group (38.89%) ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of mi-RNA-100 in patients with colorectal cancer was significantly lower than that in the healthy population, which was closely related to the clinical stage, degree of tumor differentiation and lymph node metastasis of patients with colorectal cancer, and the low expression of mi-RNA-100 was significantly related to the low survival rate of patients.

Keywords: Colorectal Cancer; mi-RNA-100; Clinical Pathology; Prognosis; Correlation

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床较常见的恶性肿瘤, 有着较高死亡率。我国CRC发病率约占所有恶性肿瘤发病的10.1%, 位于第三, 病死率位居第五。已有学者通过研究发现^[1-2]: 约有31.12%的CRC患者在自然条件下可发展为转移性CRC, 而转移性CRC患者的平均生存时间30个月左右。因此, 及时诊断及预测CRC淋巴结转移具有重要意义。微小RNA可影响细胞增殖、凋亡及侵袭, mi-RNA-100作为mi-RNA-99的家族成员, 在多种肿瘤中起着重要作用^[3]。本文为了进一步分析mi-RNA-100表达与CRC患者临床病理及预后相关性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南阳市第一人民医院自2018年1月至2020年2月收治的87例CRC患者, 将其作为研究组, 男性56例, 女性31例; 年龄47~74岁, 平均年龄(56.78±8.23)岁; 临床分期(I期/II期/III期/IV期): 25/34/2/7例; 分化程度(低分化/中分化/高分化): 21/43/22例; 淋巴结转移(有/无)36/51例。选取我院同期收治的87例健康者作为对照组, 男性55例, 女性32例; 年龄45~72岁, 平均年龄(55.36±7.27)岁。两组性别、年龄经比较, 无明显差异($P>0.05$), 具有可比性。

纳入标准: 患者均经过病理学组织确诊为CRC; 患者检查和病史资料完整; 自愿参与此次研究。排除标准: 合并患有其他严重的肠道疾病, 并且对本文研究具有严重影响者; 免疫系

【第一作者】徐 毅, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 胃肠外科。E-mail: dyp2016web@163.com

【通讯作者】徐 毅

统疾病患者；接受放化疗者；精神病者或意识障碍性疾病，无法有效配合研究者。

1.2 研究方法 (1)试剂及仪器：mi-RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒、实时PCR试剂盒、annexin细胞凋亡检测试剂、RPMI1640培养基、青链霉素溶液。(2)试验方法：提取CRC患者结直肠组织及健康人群结直肠组织中的总RNA，采用紫外分光光度计检测所提取的mi-RNA浓度、纯度，检测280nm与260nm处的吸光度，计算A260/A280，从而换算成RNA纯度。严格按照mi-RNA逆转录试剂盒的说明书将总RNA逆转呈cDNA，反应条件：1小时37°C，5分钟95°C，5分钟4°C。采用PCR试剂盒实时定量PCR检测，所有反应均设置为3个复孔，反应条件：15分钟95°C，15分钟94°C，30秒58°C，30秒70°C，30个循环。以U6为计算相对表达量，相对表达水平的计算公式为 $-\Delta Ct$ 。(3)细胞培养及转染。细胞培养采用1%青链霉素溶液的RPMI1640培养基、10%胎牛血清，将其置于37°C、5%CO₂培养箱中培养。转染前1日，每一孔 5×10^3 个HCT-8细胞接种在96孔板中给予培养，使转染时的细胞密度达到30%。在转染时去除原培养液，加入到90μL促转染溶液中，均匀混合。

1.3 观察指标 比较两组mi-RNA-100的表达水平，并分析CRC患者mi-RNA-100与临床病理的关系，并比较不同mi-RNA-100表达水平患者的3年生存率差异。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析，数据，mi-RNA-100水平采用均值±标准差表示($\bar{x} \pm s$)表示，

用t检验；3年生存率采用%表示，用 χ^2 检验。影响因素采用logistic多因素分析，以 $P < 0.05$ 时，表示两组间差异明显。

2 结果

2.1 两组mi-RNA-100表达水平比较 研究组患者的mi-RNA-100表达水平明显低于对照组，经统计学分析，有显著差异($P < 0.05$)，见表1。

2.2 CRCmi-RNA-100表达与临床病理参数的关系 CRCmi-RNA-100表达与年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小无关，与临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移相关($P < 0.05$)，且在临床分期为III~IV期、高分化、有淋巴结转移患者中的表达水平显著低于I~II期、中低分化、无淋巴结转移的患者($P < 0.05$)，见表2。

2.3 影响mi-RNA-100表达的多因素logistic分析 以mi-RNA-100表达为因变量，年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移为自变量，向后逐步法排除无关变量，多因素logistic分析显示，临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移是影响mi-RNA-100表达的独立危险因素($P < 0.05$)，见表3。

2.4 CRCmi-RNA-100表达与临床预后的关系 以-6.200为界值， > -6.200 为高表达组， < -6.200 为低表达组，高表达组患者的3年生存率(75.76%)显著高于低表达组(38.89%)($P < 0.05$)，见表4。

表1 两组mi-RNA-100水平比较

组别	mi-RNA-100
对照组	-3.234±1.215
研究组	-6.342±1.234
t	45.233
P	0.001

表2 CRCmi-RNA-100表达与临床病理参数的关系

病理参数	mi-RNA-100	t	P
年龄(岁)	<60	-6.256±1.052	1.257 0.563
	>60	-6.893±1.026	
性别	男	-6.896±1.095	2.574 0.423
	女	-6.342±1.056	
肿瘤部位	结肠	-6.894±1.134	2.673 0.123
	直肠	-6.235±1.067	
肿瘤大小(cm)	<5	-6.345±1.438	1.874 0.432
	>5	-6.783±1.278	
临床分期	I期	-4.786±1.235	56.368 0.001
	II期	-5.785±1.892	
	III期	-6.342±1.645	
	IV期	-7.345±1.674	
肿瘤分化程度	高分化	-7.893±1.278	46.782 0.023
	中分化	-6.563±1.096	
	低分化	-5.763±1.021	
淋巴结转移情况	淋巴结转移	-7.453±1.956	34.231 0.001
	无淋巴结转移	-5.278±1.634	

表3 影响mi-RNA-100表达的logistic多因素分析

自变量	β	SE	OR	P	95%CI
年龄	0.234	0.063	0.636	0.123	0.139~1.345
性别	0.284	0.004	0.772	0.112	0.217~1.445
肿瘤部位	0.263	0.231	0.674	0.143	0.133~1.289
肿瘤大小	0.123	0.562	0.334	0.235	0.115~1.128
临床分期	0.743	0.783	2.020	0.017	1.056~3.377
肿瘤分化程度	0.668	0.567	1.816	0.016	0.937~2.572
淋巴结转移	0.723	0.423	1.965	0.023	0.909~2.387

表4 CRCmi-RNA-100表达与临床预后的关系

组别	3年生存率
高表达组(n=33)	25(75.76)
低表达组(n=54)	21(38.89)
χ^2	11.174
P	0.000

3 讨论

CRC是常见恶性肿瘤,近年来,由于生活方式的转变,工作压力的增加,加上老年社会的到来,使得CRC发病率呈上升趋势。CRC早期无典型症状,仅感不适、大便潜血及消化不良等^[4-5]。随着癌症的发展,患者会出现腹部包块、腹痛及肠梗阻、发热、消瘦等症状,严重影响生活及生存质量。迄今为止,CRC发病因素尚不明确,可能与饮食、遗传、溃疡性结肠炎等多种因素相关。临床将CRC分为息肉样型、狭窄型和溃疡型,不同类型的CRC临床表现不同^[6]。临床对CRC的诊断多采用X线、乙状结肠镜、纤维结肠镜、粪便隐血实验、癌胚抗原等方法,多为影像学及实验室诊断,缺乏细胞表达水平的研究,尤其是缺乏微小RNA分子在CRC患者中的表达研究^[7]。

微小RNA是一种单链非编码链小RNA,通过和靶基因mRNA产生作用,使其在转录后的翻译过程中受到抑制,降低了蛋白表达水平^[7]。临床已有学者指出^[8],miR-133a、miR-143、miR-218、miR-221与CRC的发生、发展相关,且miR-221水平的升高与淋巴结转移、远处转移相关。miR-100是miR家族中的成分,已有研究表明^[9],miR-100在卵巢癌、肝细胞癌、宫颈癌、前列腺癌中的表达水平不断下降,而在前列腺癌中水平明显升高。Jacob H^[10]等学者通过分析微小RNA-100(miR-100)与卵巢癌之间的相关性,得到miR-100在卵巢癌中表达降低,可能在卵巢癌的发生发展过程中发挥着抑癌基因的作用。刘昀昀^[11]等学者通过研究发现上调miR-100可降低宫颈癌细胞对顺铂的耐药性。史金虎^[12]等学者通过研究表明膀胱癌患者的MIR-100相对表达水平低于正常健康者。在本研究中,比较CRC患者与健康者,得到CRC患者的miR-100水平明显低于健康者,由此表明:miR-100表达下调与CRC组织相关,可能通过与靶基因结合,达到抑制肿瘤生长繁殖的作用。同时,mi-RNA-100的表达与患者临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移相关($P<0.05$),且在临床分期为III~IV期、高

分化、有淋巴结转移患者中的表达水平显著低于I~II期、中低分化、无淋巴结转移的患者($P<0.05$),表明miR-100表达水平与CRC疾病进展相一致。同时,有淋巴结转移的CRC患者miR-100水平高于无淋巴结转移患者,表明miR-100可能促进了CRC的淋巴结转移。通过比较高miR-100表达水平与低miR-100表达水平的3年生存率,得到高表达组的3年生存率明显高于对照组,表明miR-100水平同样影响了CRC患者的预后。

综上所述,CRC患者mi-RNA-100表达水平显著低于健康人群,其表达水平与CRC患者的临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移密切相关,且mi-RNA-100低表达与患者低生存率显著相关。

参考文献

- 朱株良,尹小平,王芳元,等.长链非编码RNA母系表达基因3对结肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(2):296-300.
- 杨致欢,冯杏芝,方乐堃,等.长链非编码RNA MALAT1调控Rac1 b表达与结肠癌侵袭和转移的关系[J].中国病理生理杂志,2015,31(8):1417-1421.
- 徐晓慧,孙欣,刘娜,等.microRNA-25高表达与直肠癌细胞的侵袭和转移的关系[J].中国普通外科杂志,2015,24(12):1716-1721.
- 尹杰,白志刚,蔡军,等.血清MicroRNA作为结肠癌肝转移患者早期诊断标志物的探索性研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(2):97-101.
- Lou X, Qi X, Zhang Y, et al. Decreased expression of microRNA-625 is associated with tumor metastasis and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Journal of Surgical Oncology, 2013, 108(4): 230-235.
- Bi J, Huang A, Liu T, et al. Expression of DNA damage checkpoint 53BP1 is correlated with prognosis, cell proliferation and apoptosis in colorectal cancer[J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology, 2015, 8(6): 6070.
- 刘建化,黄成智,曾卫强,等. RAS突变和微卫星不稳定与III期结肠直肠癌患者临床病理特征及预后的相关性分析[J].中国病理生理杂志,2017,33(10):1837-1844.
- Guo-Dong L I, Xing-Long L I, Dang S W, et al. Investigation of the clinical significance and prognosis of increased microRNA-135a expression in colorectal cancer tissues[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention & Treatment, 2016, 23(17): 1169-1173.
- 周薇,毕嘉欣,冶亚平等. INHBA基因表达上调与左、右半结肠癌临床病理特征及预后的相关性[J].临床与实验病理学杂志,2018,34(9):953-957.
- Jacob H, Stanisavljevic L, Storli K E, et al. Abstract 469: MicroRNA signature as a potential biomarker for predicting survival in colon cancer[J]. Cancer Research, 2017, 77(13 Supplement): 469-469.
- 刘昀昀,卢淮武,李婧,等.上调miR-100降低宫颈癌细胞侵袭和迁移及顺铂耐药性[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(1):9-14.
- 史金虎,王刚,郭留雄,等. MIR-92a、MIR-100及MIR-143在膀胱癌患者血清的表达及临床意义[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(5):21-24.

(收稿日期: 2023-04-10)

(校对编辑: 翁佳鸿)

(排版编辑: 刘维嘉)