



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.009

<http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.009>

· 论著 ·

非小细胞肺癌患者血清长链非编码 RNA LOC285194 和微小 RNA-211 的表达水平及其临床意义

刘敏 陈实 吴娟娟 徐迪 童慧 朱紫阳 李发久 王小江 李承红

[摘要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血浆长链非编码 RNA(lncRNA) LOC285194 和微小 RNA(miR)-211 的表达水平及其临床意义。**方法** 纳入 NSCLC 患者 46 例作为 NSCLC 组, 同期 42 例健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测两组受试者血清 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达水平并进行比较, 同时比较不同临床特征 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达情况。NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平的相关性分析采用 *Pearson* 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA LOC285194、miR-211 表达水平单独及二者联合对 NSCLC 的诊断效能。**结果** NSCLC 组受试者血清 lncRNA LOC285194 表达水平低于对照组, miR-211 表达水平高于对照组($P < 0.001$)。有无肿瘤远处转移及淋巴结转移、不同肿瘤分期 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194、miR-211 表达情况构成比比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示, NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平呈负相关($r = -0.795, P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 lncRNA LOC285194 表达水平诊断 NSCLC 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.809(95% CI 0.709 ~ 0.909), 敏感度为 80.4%、特异度为 74.7%; 血清 miR-211 表达水平诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.805(95% CI 0.701 ~ 0.910), 敏感度为 84.8%、特异度为 76.5%; 二者联合诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.881(95% CI 0.805 ~ 0.957), 敏感度为 89.1%、特异度为 77.2%。**结论** NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 表达水平降低, miR-211 表达水平升高, 二者呈负相关并与肿瘤远处转移、淋巴结转移、肿瘤分期密切相关, 且均对 NSCLC 具有一定诊断价值, 二者联合时诊断价值更高。

[关键词] 非小细胞肺癌; 长链非编码 RNA LOC285194; 微小 RNA-211; 临床特征

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A

Expression levels of serum long non-coding RNA LOC285194 and microRNA-211 in patients with non-small cell lung cancer and its clinical significance Liu Min*, Chen Shi, Wu Juanjuan, Xu Di, Tong Hui, Zhu Ziyang, Li Fajiu, Wang Xiaojiang, Li Chenghong. * Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430060, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression levels of serum long non-coding RNA (lncRNA) LOC285194 and microRNA(miR)-211 in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) and its clinical significance. **Methods** A total of 46 patients with NSCLC were selected as NSCLC group, and 42 healthy subjects were selected as control group during the same period. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(qRT-PCR) was used to detect expression level of serum lncRNA LOC285194 and miR-211 in subjects of two groups and to compare the results, meanwhile, expression condition of serum lncRNA LOC285194 and miR-211 in patients with NSCLC of different clinical characteristics were compared. Relationship between expression levels of serum lncRNA LOC285194 and miR-211 in patients with NSCLC was analyzed by *Pearson* correlation analysis. Diagnostic efficacy of expression level of serum lncRNA LOC285194 and miR-211 alone and combination in NSCLC were analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** Expression level of serum lncRNA LOC285194 in NSCLC group was lower than that in control group, and expression level of serum miR-211

基金项目:武汉市医疗卫生科研项目(WX21D44)

作者单位:430060 武汉, 江汉大学附属医院 武汉市第六医院呼吸与危重症医学科(刘敏、陈实、吴娟娟、徐迪、童慧、朱紫阳、李发久、王小江); 江汉大学肺血管病研究所(李承红)

通讯作者:王小江, E-mail: xiaojiang_wang 4660@126.com; 李承红, E-mail: 15827636399@163.com

was higher than that in control group ($P < 0.001$). There were statistically significant differences in ratio of expression condition of serum lncRNA LOC285194 and miR-211 in NSCLC patients with or without distant metastasis, lymph node metastasis and different tumor stages ($P < 0.05$). *Pearson* correlation analysis showed that expression level of serum lncRNA LOC285194 in patients with NSCLC was negatively correlated with miR-211 ($r = -0.795, P < 0.001$). *ROC* curve analysis showed that area under *ROC* curve (*AUC*) of expression level of serum lncRNA LOC285194 in diagnosis of NSCLC was 0.809 (95% *CI* 0.709-0.909), sensitivity was 80.4% and specificity was 74.7%. *AUC* of expression level of serum miR-211 in diagnosis of NSCLC was 0.805 (95% *CI* 0.701-0.910), sensitivity was 84.8% and specificity was 76.5%. *AUC* of expression level of serum lncRNA LOC285194 combined with miR-211 in diagnosis of NSCLC was 0.881 (95% *CI* 0.805-0.957), sensitivity was 89.1% and specificity was 77.2%. **Conclusion** Expression level of serum lncRNA LOC285194 decreases and miR-211 increases in patients with NSCLC, above two indexes are related negatively and related with tumor distant metastasis, lymph node metastasis and tumor stage, and all have certain diagnostic value for NSCLC, what's more, diagnostic value of combination of them is higher.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Long non-coding RNA LOC285194; MicroRNA-211; Clinical features

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中 85% 以上为非小细胞肺癌 (NSCLC)^[1]。尽管近年来 NSCLC 的诊断和临床治疗取得较大进步,但大多数 NSCLC 患者在确诊时已为晚期,5 年总生存率仅为 15%^[2-3]。因此,深入研究 NSCLC 的发病机制,寻找早期诊断的血清肿瘤标志物意义重大^[4-5]。近年来,非编码 RNA 尤其是长链非编码 RNA (lncRNA)、微小 RNA (miRNA, miR) 成为肿瘤领域研究的热点。研究发现非编码 RNA 参与细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程,在肿瘤的早期诊断、病理分型、临床诊断及预后评估方面发挥重要作用^[6-8]。既往有研究报道 LOC285194 存在 miR-211 的靶向结合位点,可作为 miR-211 的分子海绵,从而调控 miR-211 的表达^[9]。本研究通过检测 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194、miR-211 的相对表达水平,分析二者的相关性以及与临床特征的关系,以期对 NSCLC 的防治提供参考。

对象与方法

1. 对象:2021 年 1 月~2022 年 6 月武汉市第六医院收治、经组织病理检查确诊的 NSCLC 患者 46 例 (NSCLC 组)。纳入标准:(1)符合 NSCLC 诊断标准;(2)年龄 > 18 岁;(3)初诊,入院前未接受任何抗肿瘤治疗;(4)临床病理资料完整。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤;(2)合并重要脏器严重疾病。其中男 25 例,女 21 例,年龄 38~79 岁,平均年龄 (64.87 ± 9.26) 岁;肺腺癌 19 例,肺鳞癌 27 例;肿瘤直径 < 3 cm 21 例,≥ 3 cm 25 例;发生淋巴结转移 26 例;TNM 分期:I 期 5 例,II 期 16 例,III 期 6 例,IV 期 19 例。选取同期于武汉市第六医院体检的健康者 42 例作为对照组,其中男 22 例,女 20 例,年龄 30~72 岁,平均年龄 (62.83 ± 8.64) 岁。两组受试者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经武汉市第六医

院伦理委员会审核批准 (WHSIRB-K-2022004),所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法: NSCLC 患者入院次日、对照组受试者体检当日采集空腹静脉血 3 ml,室温静置 2 h, 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清, -80 °C 保存待测。取 400 μl 血清,采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测血清 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例和百分比表示,两组间比较用 χ^2 检验。采用 *Pearson* 相关分析评估 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平的相关性。采用受试者工作特征 (*ROC*) 曲线分析血清 lncRNA LOC285194、miR-211 表达水平单独及二者联合应用对 NSCLC 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者血清 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达水平比较: NSCLC 组血清 lncRNA LOC285194 表达水平低于对照组 (0.43 ± 0.02 比 0.97 ± 0.06, $t = -46.032, P < 0.001$), miR-211 表达水平高于对照组 (2.44 ± 0.73 比 0.81 ± 0.08, $t = 12.842, P < 0.001$)。

2. 不同临床特征的 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 及 miR-211 表达情况比较:分别以 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达水平的平均值为界值将 NSCLC 患者分为 lncRNA LOC285194 高表达、低表达及 miR-211 高表达、低表达。有无肿瘤远处转移及淋巴结转移、不同肿瘤分期 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194、miR-211 表达情况构成比比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),而不同性别、年龄、病理类型、肿瘤直径 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194、miR-211

表达情况构成比比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

3. NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平的相关性: *Pearson* 相关分析结果显示, NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平呈负相关($r=-0.795, P<0.001$)。

4. 血清 lncRNA LOC285194、miR-211 表达水平单独及联合应用对 NSCLC 的诊断效能: *ROC* 曲线分析结果显示, 血清 lncRNA LOC285194 表达水平诊断 NSCLC 的 *ROC* 曲线下面积(*AUC*)为 0.809(95% *CI* 0.709 ~ 0.909), 最佳截断值为 0.61, 敏感度为 80.4%、特异度为 74.7%。血清 miR-211 表达水平诊断 NSCLC 的 *AUC* 为 0.805(95% *CI* 0.701 ~ 0.910), 最佳截断值为 1.58, 敏感度为 84.8%、特异度为 76.5%。二者联合诊断 NSCLC 的 *AUC* 为 0.881(95% *CI* 0.805 ~ 0.957), 敏感度为 89.1%、特异度为 77.2%。

讨 论

既往研究提示 NSCLC 与环境因素、不良生活及饮食习惯、炎症反应、自噬、免疫逃逸、lncRNA 及 miRNA 异常表达等密切相关, lncRNA、miRNA 相互调控, 共同参与 NSCLC 的发生与发展^[10-11]。LncRNA LOC285194 是 lncRNA 家族成员之一, 最早被报道为骨肉瘤的肿瘤抑制因子, 通过调控细胞周期和凋亡蛋白及血管内皮生长因子(VEGF)受体的表达抑制成骨细胞增殖

和迁移^[12]。近年来, 越来越多的报道均显示, lncRNA LOC285194 在多种恶性肿瘤中表达下调, 并通过抑制细胞增殖、侵袭、转移和促进细胞凋亡发挥抑癌作用。Shang 等^[13]研究结果显示, lncRNA LOC285194 在脑胶质瘤肿瘤组织中的表达显著降低, 是胶质瘤患者总生存期(OS)和无进展生存期的独立预测因子, 通过靶向 miR-23b 激活细胞凋亡相关通路抑制脑胶质瘤的进展。lncRNA LOC285194 在肝癌组织和肝癌细胞系中的表达水平均明显低于癌旁组织和正常肝细胞系, 与肿瘤分期、微血管浸润及组织分化均密切相关^[14-15]。lncRNA LOC285194 在胃癌组织中表达降低, 通过 Wnt 信号通路抑制胃癌进展^[16]。在结直肠癌中, lncRNA LOC285194 作为肿瘤抑制因子, 可抑制结直肠癌细胞的增殖、转移及上皮间充质转化(EMT)^[17-18]。在食管鳞癌中, 与 lncRNA LOC285194 高表达组比较, 低表达组肿瘤体积更大, 组织学分级更差, 淋巴结及远处转移更多, TNM 分期更晚, 对放化疗反应明显降低。探讨 lncRNA LOC285194 与肿瘤预后的 Meta 分析结果显示, lncRNA LOC285194 低表达与较差的 OS 率及无病生存期显著相关^[19]。Zhou 等^[20]的研究发现, lncRNA LOC285194 在 NSCLC 与肿瘤抑制因子 p53(TP53)蛋白结合中发挥肿瘤抑制作用。大量研究表明 lncRNA LOC285194 可作为恶性肿瘤预后和转移的潜在生物标志物。与既往研究结果一致, 本研究发现 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 表达水平降低, 并与远处转

表 1 不同临床特征的 NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 及 miR-211 表达情况比较[例, (%)]

临床特征	例数	LOC285194		χ^2 值	<i>P</i> 值	miR-211		χ^2 值	<i>P</i> 值
		高表达	低表达			高表达	低表达		
性别									
男	25	10(40.0)	15(60.0)	1.344	0.246	13(52.0)	12(48.0)	0.122	0.727
女	21	12(57.1)	9(42.9)			12(57.1)	9(42.9)		
年龄									
<60 岁	24	10(41.7)	14(58.3)	0.763	0.382	15(62.5)	9(37.5)	1.344	0.246
≥60 岁	22	12(54.5)	10(45.5)			10(45.5)	12(54.5)		
病理类型									
腺癌	19	11(57.9)	8(42.1)	1.315	0.251	11(57.9)	8(42.1)	0.164	0.685
鳞癌	27	11(40.7)	16(59.3)			14(51.9)	13(48.1)		
肿瘤直径									
<3 cm	21	13(61.9)	8(38.1)	3.069	0.080	10(47.6)	11(52.4)	0.705	0.401
≥3 cm	25	9(36.0)	16(64.0)			15(60.0)	10(40.0)		
肿瘤远处转移									
无	27	17(63.0)	10(37.0)	6.002	0.014	11(40.7)	16(59.3)	4.878	0.027
有	19	5(26.3)	14(73.7)			14(73.7)	5(26.3)		
淋巴结转移									
无	20	13(65.0)	7(35.0)	4.182	0.041	7(35.0)	13(65.0)	5.339	0.021
有	26	9(34.6)	17(65.4)			18(69.2)	8(30.8)		
肿瘤分期									
I ~ II 期	21	14(66.7)	7(33.3)	5.497	0.019	7(33.3)	14(66.7)	6.878	0.009
III ~ IV 期	25	8(32.0)	17(68.0)			18(72.0)	7(28.0)		

移、淋巴结转移、肿瘤分期密切相关,提示 lncRNA LOC285194 在 NSCLC 中发挥抑癌基因的作用,可能成为 NSCLC 患者预后的预测因子。

miRNA 是人体内高度保守的内源性非编码 RNA,参与机体的发育、细胞的分化、增殖、侵袭、凋亡、血管生成、神经发育和损伤修复等多种生物学过程,其功能失调与多种疾病尤其是肿瘤密切相关。miR-211 的表达具有组织特异性,在不同的恶性肿瘤中表达不同,其发挥癌基因还是抑癌基因的功能可能与恶性肿瘤的类型有关。本研究结果显示,与对照组比较,NSCLC 患者血清 miR-211 表达水平明显升高,并与远处转移、淋巴结转移、肿瘤分期等临床特征有关,表明 miR-211 在 NSCLC 中发挥促癌基因作用。其相关机制可能与靶向调控人类黏液病毒抵抗蛋白 A(MxA)的表达进而促进 NSCLC 的增殖和侵袭有关^[21]。近年来的研究进一步发现 miR-211 与肿瘤预后密切相关。miR-211 低表达的肝癌患者具有较短的中位 OS^[22]。高表达 miR-211 软骨肉瘤患者的 OS 率较低表达组显著减低,多因素分析进一步表明 miR-211 可作为软骨肉瘤患者预后的新型独立预测因子^[23]。

本研究中,血清 lncRNA LOC285194 与 miR-211 表达水平呈负相关,表明 lncRNA LOC285194 可能通过负向调控 miR-211 抑制 NSCLC 的发生和进展。既往研究发现,lncRNA LOC285194 的第 4 外显子有两个与 miR-211 结合的位点,将结合位点突变后,lncRNA LOC285194 对 NSCLC 的抑制作用消失,提示 miR-211 结合位点在 lncRNA LOC285194 介导的肿瘤抑制中起重要作用^[24]。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,血清 lncRNA LOC285194 和 miR-211 表达水平对 NSCLC 均具有较好的诊断价值,二者联合检测将进一步提高对 NSCLC 的诊断效能,可作为临床预测 NSCLC 发生风险的重要生化标记物。

综上所述,NSCLC 患者血清 lncRNA LOC285194 表达水平降低,miR-211 表达水平升高,二者呈负相关并与肿瘤远处转移、淋巴结转移、肿瘤分期密切相关,且均对 NSCLC 具有一定诊断价值,二者联合时诊断价值更高。

参 考 文 献

- [1] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [2] Jin B, Jin H, Wu HB, et al. Long non-coding RNA SNHG15 promotes CDK14 expression via miR-486 to accelerate non-small cell lung cancer cells progression and metastasis [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 7164-7172.
- [3] 袁鹏,李文会,岳天华,等.放射性 125I 粒子植入配合放疗治疗

- 非小细胞肺癌的疗效及对肿瘤标志物的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(3): 189-191.
- [4] 黄祥,魏丹丹,王云,等.非小细胞肺癌组织中 miR-454-3p、CPEB1 mRNA 表达水平及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(9): 909-913.
- [5] 蔡亮,傅文生,谷士海.非小细胞肺癌组织长链非编码 RNA LINCO1503 与微小 RNA-335-5p 的表达及其临床意义[J]. 中国医药, 2021, 16(4): 540-544.
- [6] Liu F, Song ZM, Wang XD, et al. Long Non-coding RNA Signature for Liver Metastasis of Colorectal Cancers [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 707115.
- [7] Yim GW, Lee DW, Kim JI, et al. Long Non-coding RNA LOC285194 Promotes Epithelial Ovarian Cancer Progression the Apoptosis Signaling Pathway [J]. In Vivo, 2022, 36(1): 121-131.
- [8] Pan JK, Lin CH, Kuo YL, et al. MiR-211 determines brain metastasis specificity through SOX11/NGN2 axis in triple-negative breast cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(9): 1737-1751.
- [9] Cong ML, Jing R. Long non-coding RNA TUSC7 suppresses osteosarcoma by targeting miR-211 [J]. Biosci Rep, 2019, 39(11): BSR20190291.
- [10] Wang X, Yin H, Zhang L, et al. The construction and analysis of the aberrant lncRNA-miRNA-mRNA network in non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1772-1778.
- [11] Li S, Cui Z, Zhao Y, et al. Candidate lncRNA-microRNA-mRNA networks in predicting non-small cell lung cancer and related prognosis analysis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(4): 883-896.
- [12] Pasic I, Shlien A, Durbin AD, et al. Recurrent focal copy-number changes and loss of heterozygosity implicate two noncoding RNAs and one tumor suppressor gene at chromosome 3q13.31 in osteosarcoma [J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 160-171.
- [13] Shang C, Guo Y, Hong Y, et al. Long Non-coding RNA TUSC7, a Target of miR-23b, Plays Tumor-Suppressing Roles in Human Gliomas [J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 235.
- [14] Wang YF, Liu ZK, Yao BW, et al. Long non-coding RNA TUSC7 acts a molecular sponge for miR-10a and suppresses EMT in hepatocellular carcinoma [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 11429-11441.
- [15] Qiu JG, Pan G, Li M. Decreased expression of long non-coding LOC285194 predicts tumour progression and poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy [J]. Postgrad Med J, 2020, 96(1132): 79-83.
- [16] Zhong BZ, Wang Q, He JL, et al. LncRNA LOC285194 modulates gastric carcinoma progression through activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Cancer Med, 2020, 9(6): 2181-2189.
- [17] Ren W, Chen S, Liu GW, et al. TUSC7 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(9): 4026-4035.
- [18] Xu J, Zhang R, Zhao J. The Novel Long Noncoding RNA TUSC7 Inhibits Proliferation by Sponging MiR-211 in Colorectal Cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2): 635-644.
- [19] Mehrad M, Ravanshad S, Moradi A, et al. Decreased expression of lncRNA loc285194 as an independent prognostic marker in cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(6): 152426.
- [20] Zhou HP, Chen A, Shen JF, et al. Long non-coding RNA LOC285194 functions as a tumor suppressor by targeting p53 in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2019, 41(1): 15-26.
- [21] Kang MF, Shi JQ, Peng N, et al. MicroRNA-211 promotes non-small-cell lung cancer proliferation and invasion by targeting MxA [J]. Onco Targets Ther, 2022, 15: 1387-1388.
- [22] Qin X, Zhang J, Lin Y, et al. Identification of MiR-211-5p as a tumor suppressor by targeting ACSL4 in Hepatocellular Carcinoma [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 326.
- [23] Chen C, Tian A, Zhou H, et al. Upregulation of miR-211 Promotes Chondrosarcoma Development via Targeting Tumor Suppressor VHL [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 2935-2943.
- [24] Liu Q, Huang J, Zhou N, et al. LincRNA LincRNA285194 is a p53-regulated tumor suppressor [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(9): 4976-4987.

(收稿日期:2022-10-24)

(本文编辑:周三凤)