【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 008

肿瘤防治专题

血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的关系

刘汉屈，张燕芳，张帆，孔娜，王建刚

基金项目：云南省卫生科技计划项目（2018NS0264）；昆明市科技局科技保障民生发展计划（2017-1-S-16759）
作者单位：650000　昆明，云南省第三人民医院消化内科
通信作者：张燕芳，E-mail：Yvonne1118@126.com

【摘　要】 目的　分析血清微小 RNA（miR）-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性和磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（PI3K/AKT/mTOR）信号通路的关系。**方法**　选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月云南省第三人民医院消化内科收治的晚期胃癌患者 90 例为研究组，另选取同期医院健康体检者 45 例为健康对照组。比较 2 组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平，分析血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征及 PI3K、AKT、mTOR mRNA 水平的相关性。**结果**　研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量低于健康对照组（t/P = 34.613/ < 0.001、31.233/ < 0.001）。低分化晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于中分化和高分化患者（P < 0.05），且中分化患者血清 miR-124-3p 水平低于高分化患者（P < 0.05），而中分化与高分化患者血清 miR-361-5p 水平比较差异无统计学意义（P > 0.05）；TNM 分期Ⅳ期血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于ⅢB 期患者（t/P = 17.314/ < 0.001、20.734/ < 0.001）。90 例患者完成 2 个周期以上化疗，化疗敏感占 37.78%（34/90），化疗抵抗占 62.22%（56/90）。化疗敏感亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量高于化疗抵抗亚组（t/P = 33.766/ < 0.001、32.659/ < 0.001），化疗敏感亚组 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量低于化疗抵抗亚组（t/P = 14.134/ < 0.001、15.936/ < 0.001、7.104/ < 0.001）。Pearson 相关性分析结果显示，晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR 相对表达量均呈负相关（miR-124-3p：r/P = −0.315/0.011、−0.402/0.002、−0.554/ < 0.001；miR-361-5p：r/P = −0.356/0.006、−0.427/ < 0.001、−0.510/ < 0.001）。**结论**　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌分化程度、TNM 分期及化疗敏感性有关，可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而与化疗抗性有关。

【关键词】 胃癌，晚期；化疗敏感性；微小 RNA-124-3p；微小 RNA-361-5p；磷脂酰肌醇 3 激酶；丝苏氨酸蛋白激酶；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；相关性

【中图分类号】 R735.2　　**【文献标识码】** A

The relationship between serum miR-124-3p, miR-361-5p and clinicopathological characteristics, chemosensitivity and PI3K/AKT/mTOR signal pathway in patients with advanced gastric cancer　*Liu Hanqu, Zhang Yanfang, Zhang Fan, Kong Na, Wang Jiangang. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan Province, Kunming* 650000, *China*
*Corresponding author: Zhang Yanfang, E-mail: Yvonne*1118@126.*com*
Funding program: Yunnan Health Science and Technology Plan Project (2018*NS*0264); *Development Plan of Science and Technology Guarantee for People's Livelihood of Kunming Science and Technology Bureau* (2017-1-*S*-16759)

【Abstract】 Objective　To analyze the relationship between serum miR-124-3p, miR-361-5p and clinicopathological characteristics, chemosensitivity, and phosphatidylinositol 3 kinase/threonine protein kinase/mammalian rapamycin target protein (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway in patients with advanced gastric cancer.**Methods**　Ninety patients with advanced gastric cancer admitted to the Department of Gastroenterology of the Third People's Hospital of Yunnan Province from March 2020 to February 2022 were selected as the study group, and 45 health examinees from hospitals in the same period were selected as the healthy control group. The expression levels of serum miR-124-3p and miR-361-5p were compared between the two groups, and the correlation between serum miR-124-3p and miR-361-5p and the clinicopathological characteristics of pa-

tients with advanced gastric cancer and the levels of PI3K, AKT, mTOR mRNA was analyzed. **Results** The relative expression levels of serum miR-124-3p and miR-361-5p in the study group were lower than those in the healthy control group (t/P = 34.613/ < 0.001, 31.233/ < 0.001). The serum miR-124-3p and miR-361-5p levels in patients with poorly differentiated advanced gastric cancer were lower than those in patients with moderately and highly differentiated gastric cancer (P < 0.05), and the serum miR-124-3p levels in patients with moderately differentiated gastric cancer were lower than those in patients with highly differentiated gastric cancer (P < 0.05), but there was no significant difference between the serum miR-361-5p levels in patients with moderately and highly differentiated gastric cancer (P > 0.05). The serum miR-124-3p and miR-361-5p levels in TNM stage IV patients were lower than those in stage III B patients (t/P = 17.314/ < 0.001, 20.734/ < 0.001). 90 patients completed more than 2 cycles of chemotherapy, chemotherapy sensitivity accounted for 37.78% (34/90), chemotherapy resistance accounted for 62.22% (56/90). The relative expression of serum miR-124-3p and miR-361-5p in chemotherapy sensitive subgroup was higher than that in chemotherapy resistant subgroup (t/P = 33.766/ < 0.001, 32.659/ < 0.001), and the relative expression of PI3K, AKT, mTOR mRNA in chemotherapy sensitive subgroup was lower than that in chemotherapy resistant subgroup (t/P = 14.134/ < 0.001, 15.936/ < 0.001, 7.104/ < 0.001). Pearson correlation analysis showed that serum miR-124-3p, miR-361-5p were negatively correlated with the relative expression of PI3K, AKT and mTOR in patients with advanced gastric cancer (miR-124-3p: r/P = −0.315/0.011, −0.402/0.002, −0.554/ < 0.001; miR-361-5p: r/P = −0.356/0.006, −0.427/ < 0.001, −0.510/ < 0.001). **Conclusion** Serum miR-124-3p and miR-361-5p are related to the differentiation degree, TNM stage and chemotherapy sensitivity of advanced gastric cancer, and may be related to chemotherapy resistance through negative regulation of PI3K/AKT/mTOR signal pathway.

【Key words】 Gastric cancer, advanced; Chemotherapy sensitivity; MicroRNA-124-3p; MicroRNA-361-5p; Phosphatidylinositol 3-kinase; Serine-threonine protein kinase; Mammalian target of rapamycin; Correlation

胃癌是临床常见消化道恶性肿瘤，至 2019 年我国胃癌发病率已达 43.1/10 万左右[1]。化疗可有效延长晚期胃癌患者生存期，但整体预后依然不理想，化疗耐药是化疗失败的主要原因[2]。微小 RNA（miRNA，miR）在肿瘤增殖、侵袭、耐药等多种生物学过程起着重要调控作用[3]。miR-124-3p、miR-361-5p 在肺腺癌、胃癌病情进展中的作用已有报道，但研究多集中于体外研究或动物学研究[4-5]，而在临床中的研究较少，且关于二者在胃癌患者外周血循环中的表达与临床病理参数的关系尚不清楚。磷脂酰肌醇 3 激酶/丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（PI3K/AKT/mTOR）是细胞自噬及耐药的关键通路[6-7]。本研究旨在探讨血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌患者临床病理特征、化疗敏感性及 PI3K/AKT/mTOR 通路的关系，为晚期胃癌的治疗提供参考，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2020 年 3 月—2022 年 2 月云南省第三人民医院消化内科收治的晚期胃癌患者 90 例为研究组，男 48 例，女 42 例，年龄 48 ~ 73（61.30 ± 7.61）岁；合并症：高血压 13 例，高脂血症 7 例，糖尿病 10 例；不良习惯：吸烟史 18 例，饮酒史 13 例，喜腌制食品 67 例，喜辛辣食品 47 例，不进早餐 40 例；家族史：胃癌家族史 14 例，慢性萎缩性胃炎家族史 15 例；体力状况 ECOG 评分 0 ~ 1 分 58 例，2 分 32 例；TNM 分期：ⅢB 期 28 例，Ⅳ期 62 例。另选取同期医院健康体检者 45 例为健康对照组，男 24 例，女 21 例，年龄 50 ~ 72（60.71 ± 6.85）岁；不良习惯：吸烟史 8 例，饮酒史 6 例，喜腌制食品 20 例，喜辛辣食品 15 例，不进早餐 13 例；家族史：胃癌家族史 1 例，慢性萎缩性胃炎家族史 2 例。2 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、不进早餐习惯占比比较，差异无统计学意义（P > 0.05）；研究组患者喜腌制食品、喜辛辣食品、胃癌家族史、慢性萎缩性胃炎家族史占比高于健康对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。本研究通过医院医学伦理委员会批准〔（2019）医伦审第 12 号〕，受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①年龄 18 ~ 85 岁；②符合晚期胃癌诊断标准[8]，且经病理学或细胞学明确诊断，TNM 分期ⅢB ~ Ⅳ期；③不符合手术切除指征者，或既往手术治疗术后化疗结束 1 年以上复发或单一远处转移者；④既往未接受含紫杉醇方案化疗者；⑤卡氏评分 > 60 分，ECOG 评分≤2 分；⑥有影像学测量病灶。（2）排除标准：①合并其他部位原发性恶性肿瘤者；②已出现腹膜、皮肤等广泛性转移者；③预计生存期不足 3 个月；④合并机体重要器官功能障碍者；⑤完全性肠梗阻者；⑥精神病史或交流障碍无法配合资料收集者。

1.3　治疗方法　研究组患者入组完善各项检查和采血后，接受紫杉醇 + 铂类/5-氟尿嘧啶方案化疗，具体方案：多西紫杉醇（哈尔滨三联药业股份有限公司）第

1 天给予 75 mg/m^2 静脉滴注，或紫杉醇（江苏恒瑞医药股份有限公司）第 1 天给予 135 mg/m^2 静脉滴注；联合注射用顺铂（齐鲁制药有限公司）20 ~ 25 mg/m^2 静脉滴注，第 1 ~ 3 天，或氟尿嘧啶注射液（广东岭南制药有限公司）600 mg/m^2 静脉滴注，第 1 ~ 5 天。21 d 为 1 个化疗周期。所有患者化疗至不能耐受药物不良反应或疾病进展。

1.4　观测指标与方法

1.4.1　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 及外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 表达检测：治疗前用含 EDTA 真空抗凝管和不含 EDTA 的真空管采集研究组和健康对照组受试者的空腹肘静脉血 4 ml 2 份，不含抗凝剂的血样离心后获得血清样本，-80℃保存待测，用于检测 miR-124-3p、miR-361-5p mRNA 表达水平；含抗凝剂的血样混匀后 -80℃保存全血，用于检测 PI3K、AKT、mTOR mRNA 表达水平。采用 DNA 抽提试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司）获得血清及全血中的基因组 DNA，Trizol 法提取总 RNA，离心取上清液进行纯度测定，采用逆转录试剂盒［宝生物工程（大连）有限公司］将 mRNA 逆转录合成互补链 cDNA，并以之为模板链进行实时荧光定量 PCR（RT-qPCR），按照试剂盒设定反应体系，反应条件为：95 ℃预变性 45 s、95 ℃ 10 s、60 ℃ 20 s、72 ℃ 60 s，共进行 40 个循环，72 ℃延伸 8 min。以 U6 为内参基因，$2^{-\triangle\triangle CT}$ 计算 miR-124-3p、miR-361-5p 的相对表达量，以 β-actin 为内参基因，$2^{-\triangle\triangle CT}$ 计算 PI3K、AKT、mTOR 的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 及外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 引物序列

Tab. 1　mRNA primer sequence of serum miR-124-3p, miR-361-5p and peripheral blood PI3K/AKT/mTOR signal pathway

基因	引物序列
miR-124-3p	F: 5′-ACCTGGTGATGCAATCCA-3′ R: 5′-GCAGCTGTAATCTTGGTG-3′
miR-361-5p	F: 5′-TGCTAGTCGATGTGCTAGTGC-3′ R: 5′-CGGTAGTGCGGGTAGCTGATG-3′
U6	F: 5′-CGTAGCGTGATGGCTGAGCT-3′ R: 5′-GCGTAGCGTATGCTAGTGCA-3′
PI3K	F: 5′-CGTAGTCGTGATCGGCGATGCA-3′; R: 5′-CGTAGCTGGATGCTGATGCGAC-3′
AKT	F: 5′-ACCTGATGCTAGTGCCTGATC-3′ R: 5′-CTAGGGCGTGATGCTGATGCA-3′
mTOR	F: 5′-TAGTCGTGATGCTGATGCTAGCTG-3′ R: 5′-ACTBACGTGATCGTGATGCATGCC-3′
β-actin	F: 5′-CCCATTAGATCGTGCCGATGCG-3′ R: 5′-CAGCTAGCTAGCTGACCTGATC-3′

1.4.2　化疗敏感性评价：化疗 2 个周期后采用《实体瘤的疗效评价标准 1.1（RECIST 1.1）》评估近期疗效。所有目标病灶完全消失为完全缓解（CR），所有可测量目标病灶长径总和缩小≥30% 为部分缓解（PR），所有可测量目标病灶长径总和增加≥20% 为疾病进展（PD），所有可测量目标病灶长径总和变化在 PR 和 PD 之间为疾病稳定（SD）；CR 与 PR 患者记为化疗敏感亚组，SD 与 PD 患者记为化疗抵抗亚组。

1.5　统计学方法　采用 SPSS 21.0 软件分析处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组比较采用 t 检验，多组比较采用单因素方差分析，差异有统计学意义进行两两比较，采用 LSD-t 检验；计数资料以频数或率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；采用 Pearson 相关性分析法分析血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量间的相关性。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较　研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量低于健康对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.01$），见表 2。

表 2　健康对照组与研究组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

Tab. 2　Comparison of serum miR-124-3p and miR-361-5p expression levels between healthy control group and study group

组　别	例数	miR-124-3p	miR-361-5p
健康对照组	45	2.84 ± 0.51	2.26 ± 0.42
研究组	90	0.85 ± 0.14	0.79 ± 0.11
t 值		34.613	31.233
P 值		<0.001	<0.001

2.2　不同化疗敏感程度亚组患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较　90 例晚期胃癌患者均完成 2 个周期以上化疗，其中 CR 2 例，PR 32 例，SD 38 例，PD 18 例，化疗敏感 34 例（37.78%），化疗抵抗 56 例（62.22%）。化疗敏感亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 相对表达量高于化疗抵抗亚组，差异均有统计学意义（$P < 0.01$），见表 3。

2.3　不同化疗敏感程度亚组患者外周血 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 mRNA 表达比较　化疗敏感亚组 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量低于化疗抵抗亚组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 4。

表 3　化疗敏感亚组和化疗抵抗亚组血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3　Comparison of serum miR-124-3p, miR-361-5p expression levels between chemotherapy sensitive subgroups and chemotherapy resistant subgroups

组　别	例数	miR-124-3p	miR-361-5p
化疗敏感亚组	34	1.25 ± 0.11	1.13 ± 0.10
化疗抵抗亚组	56	0.61 ± 0.07	0.58 ± 0.06
t 值		33.766	32.659
P 值		< 0.001	< 0.001

表 4　化疗敏感亚组和化疗抵抗亚组外周血 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量水平比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4　Comparison of relative expression levels of PI3K, AKT, mTOR mRNA in peripheral blood between chemotherapy sensitive subgroup and chemotherapy resistant subgroup

组　别	例数	PI3K	AKT	mTOR
化疗敏感亚组	34	3.02 ± 0.85	2.97 ± 0.70	3.15 ± 0.85
化疗抵抗亚组	56	6.15 ± 1.25	6.04 ± 1.13	4.58 ± 1.04
t 值		14.134	15.936	7.104
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.4　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 在晚期胃癌患者不同临床/病理特征中比较　不同性别、年龄、ECOG 评分、病理类型、肿瘤位置的患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；低分化患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于中分化和高分化患者，且中分化患者血清 miR-124-3p 水平低于高分化患者($P < 0.05$)，而中分化与高分化患者血清 miR-361-5p 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；TNM 分期Ⅳ期患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平低于ⅢB 期患者($P < 0.01$)，见表 5。

2.5　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关性分析　研究组化疗前血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量均呈负相关($P < 0.05$)，见表 6。

表 6　晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关性分析

Tab. 6　Correlation analysis of serum miR-124-3p, miR-361-5p and PI3K/AKT/mTOR signal pathways in patients with advanced gastric cancer

指　标	miR-124-3p		miR-361-5p	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PI3K	−0.315	0.011	−0.356	0.006
AKT	−0.402	0.002	−0.427	< 0.001
mTOR	−0.554	< 0.001	−0.510	< 0.001

3　讨　论

多数胃癌患者在确诊时已是中晚期，失去最佳手术时机[9-10]。含紫杉醇化疗方案是晚期胃癌或胃癌术后复发/转移患者的主要治疗手段，临床疗效显著，且不良反应相对较少[11-12]。紫杉醇属于天然抗癌药，其

表 5　血清 miR-124-3p、miR-361-5p 在晚期胃癌患者不同临床病理特征中比较　($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5　Comparison of serum miR-124-3p and miR-361-5p in different clinicopathological characteristics of patients with advanced gastric cancer

项　目		例数	miR-124-3p	t/F 值	P 值	miR-361-5p	t/F 值	P 值
性别	男	48	0.87 ± 0.11	1.795	0.076	0.80 ± 0.10	0.991	0.324
	女	42	0.83 ± 0.10			0.78 ± 0.09		
年龄	< 60 岁	31	0.87 ± 0.12	1.127	0.263	0.81 ± 0.11	1.306	0.195
	≥60 岁	59	0.84 ± 0.12			0.78 ± 0.10		
ECOG 评分	0 ~ 1 分	58	0.86 ± 0.13	1.154	0.252	0.80 ± 0.11	1.356	0.179
	2 分	32	0.83 ± 0.11			0.77 ± 0.08		
病理类型	管状腺癌	46	0.87 ± 0.13	0.797	0.499	0.80 ± 0.10	0.466	0.707
	乳头状腺癌	20	0.84 ± 0.10			0.79 ± 0.11		
	印戒细胞癌	15	0.85 ± 0.11			0.78 ± 0.09		
	黏液腺癌	9	0.81 ± 0.10			0.76 ± 0.10		
分化程度	低分化	53	0.76 ± 0.09	91.078	< 0.001	0.76 ± 0.09	6.597	0.002
	中分化	20	0.85 ± 0.10[a]			0.81 ± 0.09[a]		
	高分化	17	1.13 ± 0.12[ab]			0.85 ± 0.11[a]		
肿瘤位置	贲门	33	0.87 ± 0.12	1.366	0.261	0.81 ± 0.11	1.305	0.276
	胃体	30	0.85 ± 0.11			0.78 ± 0.10		
	幽门窦	27	0.82 ± 0.12			0.77 ± 0.09		
TNM 分期	ⅢB 期	28	1.14 ± 0.12	17.314	< 0.001	1.17 ± 0.13	20.734	< 0.001
	Ⅳ期	62	0.72 ± 0.10			0.62 ± 0.11		

注：与低分化比较，[a]$P < 0.05$；与中分化比较，[b]$P < 0.05$

抗肿瘤机制通过与微管蛋白或微管蛋白二聚体作用，诱导癌细胞有丝分裂周期停滞，从而阻止癌细胞无限增殖过程，但胃癌对紫杉醇耐药频发是晚期胃癌治疗失败的重要因素，寻找胃癌细胞药物敏感的分子生物学靶标有重要临床意义[13-14]。微小 RNA 一直是恶性肿瘤发生机制研究的热点。越来越多研究显示[15-17]，非编码区单链小分子 RNA 通过与编码区靶基因的 3'-UTR 区域在转录水平上特异性结合调控靶基因的表达，从而参与有丝分裂、凋亡、耐药等过程。miRNA 的异常表达可导致靶基因功能异常，从而导致癌细胞对化疗药物的吸收、代谢等过程造成影响，进而影响化疗药物敏感性[18]。

miR-124-3p 定位于 5q31.1，在多种恶性肿瘤的发生和其他相关疾病中具有潜在作用[19-20]。刘利平等[21]研究显示，卵巢癌患者血清 miR-124-3p 异常低表达，且与肿瘤分级、分期及淋巴结转移有关，是卵巢癌预后预测的潜在指标。miR-361-5p 属于 miR-361 家族成员之一，定位于 X 染色体 q21.2 外显子，已有研究显示其在卵巢癌、乳腺癌组织中低表达[22-23]，参与多种恶性肿瘤的发生及发展。本研究结果也可以看出，晚期胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达可能参与胃癌恶性进展，其表达水平与分化程度、TNM 分期等病理特征有关。本研究中化疗敏感者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 表达水平更高，说明二者表达水平与晚期胃癌化疗敏感性有关。细胞学研究显示[24]，miR-124-3p 在胃癌细胞中表达上调后可通过调节 E-box 同源框 1(ZEB1) 表达，促进癌细胞对紫杉醇的敏感性。Hu 等[25]研究发现，miR-124-3p 在乳腺癌组织及细胞系中表达显著降低，且其表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移显著相关，细胞水平上过表达 miR-124-3p 后可显著增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。Cai 等[26]研究提示，miR-124-3p 在细胞水平可以克服肺腺癌细胞对培美曲塞的耐药性。上述研究提示，miR-124-3p 与恶性肿瘤对化疗药物的敏感性有关。Zheng 等[27]研究显示，miR-361-5p/Toll 样受体 4 信号通路可影响三阴乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性。临床研究显示[28]，雄激素可调控 miR-361-5p 表达参与去势抵抗性前列腺癌对雄激素靶向治疗的耐药过程。以上研究提示，miR-361-5p 表达可能是癌细胞化疗敏感性的重要调控基因。

自噬是真核细胞的一种自我保护机制，同时具有双重调控作用，PI3K/AKT/mTOR 通路是细胞内调控自噬水平的关键通路，已成为肿瘤化疗耐药机制研究的热点[29-30]。Gu 等[31]研究表明，PI3K/AKT/mTOR 通路可通过调控胃癌细胞自噬水平，提高胃癌细胞对顺铂化疗的敏感性。新近研究显示[32]，PI3K/AKT/mTOR 信号通路中较高水平的突变基因数量可作为胃腺癌免疫治疗效果的预测因子，提示使用该通路抑制剂有助于提高胃腺癌治疗效果。上述研究说明，PI3K/AKT/mTOR 参与调控自噬过程可能是影响胃癌细胞紫杉醇化疗敏感性降低的决定因素。本研究发现，胃癌患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与 PI3K、AKT、mTOR mRNA 相对表达量呈负相关，提示血清 miR-124-3p、miR-361-5p 可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而参与胃癌对含紫杉醇方案化疗敏感性的调控。研究证实，miR-124-3p 可通过与编码区基因相互作用抑制 PI3K/AKT/mTOR 的激活，从而发挥抗鼻咽癌作用[33]；Jin 等[34]发现 miR-361-5p 在有顺铂抗性的胃癌细胞系 MGC803/DDP 中的表达较 MGC803 细胞系显著下调，提示 miR-361-5p 可能参与胃癌细胞顺铂耐药的调控。由此可推测在胃癌中的调控机制可能为：miR-124-3p、miR-361-5p 通过与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的靶基因的 3'-UTR 片段特异性结合从而抑制该信号通路的激活，通过抑制自噬来抑制胃癌的化疗抗性，而发生化疗抵抗的患者血清 miR-124-3p、miR-361-5p 处于低表达状态，对自噬通路抑制效果不足从而导致化疗耐药发生[35]。

综上所述，血清 miR-124-3p、miR-361-5p 与晚期胃癌分化程度、TNM 分期及化疗敏感性有关，而且二者的低表达水平可能通过负调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路而降低胃癌对紫杉醇化疗的敏感性，为临床晚期胃癌患者选择合理化疗方案提供参考依据。但 miR-124-3p、miR-361-5p 在胃癌中的分子生物学机制仍需要进行深入探讨，在进一步研究中会针对治疗前后血清 miR-124-3p、miR-361-5p 水平的变化与化疗敏感性及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的相关性进行深入分析，为临床研究提供更多理论支持。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘汉屈：设计研究方案，实施研究过程，论文撰写，资料搜集整理，论文修改；张燕芳：提出研究思路，论文审核；张帆、孔娜、王建刚：分析试验数据，进行统计学分析

参考文献

[1] 曹毛毛，李贺，孙殿钦，等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志，2021，20(1)：102-109. DOI：10.3760/cma. j. cn115610-20201130-00746.
Cao MM，Li H，Sun DQ，et al. Epidemiological trend analysis of gastric cancer in China from 2000 to 2019[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery，2021，20(1)：102-109. DOI：10.3760/cma. j.

cn115610-20201130-00746.

[2] 李鹏远,王晓芳,刘月,等. 康力欣胶囊联合 FOLFOX4 方案对中晚期胃癌患者免疫功能、生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(1):73-77. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.012.
Li PY, Wang XF, Liu Y, et al. Effect of Kanglixin capsule combined with FOLFOX4 regimen on immune function, quality of life and serum tumor markers in patients with advanced gastric cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(1): 73-77. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.012.

[3] Pan G, Liu Y, Shang L, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(3): 199-217. DOI: 10.1002/cac2.12138.

[4] Wu Q, Zhong H, Jiao L, et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of Gastric cancer by targeting ITGB3[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1): 152762. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152762.

[5] Yang X, Song Y, Sun Y, et al. Down-regulation of miR-361-5p promotes the viability, migration and tube formation of endothelial progenitor cells via targeting FGF1[J]. Biosci Rep, 2020, 40(10): BSR20200557. DOI: 10.1042/BSR20200557.

[6] Popova NV, Jücker M. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1743. DOI: 10.3390/ijms22041743.

[7] Song J, Xu J, Guo J, et al. The enhancement of Tetrandrine to gemcitabine-resistant PANC-1 cytochemical sensitivity involves the promotion of PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis and AMPK-regulated autophagy[J]. Acta Histochem, 2021, 123(6): 151769. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151769.

[8] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.05.
Shan F, Li ZY, Zhang LH, et al. The Union for International Cancer Control (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC) gastric cancer TNM staging system (8th edition) explanation and elaboration[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2017, 37(1): 15-17. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.01.05.

[9] Jiang L, Gong X, Liao W, et al. Molecular targeted treatment and drug delivery system for gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(4): 973-986. DOI: 10.1007/s00432-021-03520-x.

[10] Kong F, Yao Y, Deng R, et al. Hopes and failures in front-line advanced HER2-positive gastric cancer therapy[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(7): 675-680. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001081.

[11] Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): A randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(12): 1015-1024. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00313-7.

[12] Kakuta T, Yabusaki H, Bamba T, et al. Efficacy and safety of ramucirumab plus paclitaxel therapy for advanced gastric cancer patients treated previously with docetaxel-containing chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2021, 26(4): 684-693. DOI: 10.1007/s10147-020-01845-0.

[13] Galletti G, Zhang C, Gjyrezi A, et al. Microtubule engagement with taxane is altered in taxane-resistant gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(14): 3771-3783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3018.

[14] 赵妍,张明晖,孙雅丽,等. 紫杉醇联合阿帕替尼对比单药紫杉醇二线治疗胃癌的真实世界前瞻性研究[J]. 中国肿瘤临床,2020,47(15):784-787. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.343.
Zhao Y, Zhang MH, Sun YL, et al. Prospective study on paclitaxel combined with apatinib mesylate in comparison with paclitaxel alone as the second-line treatment for gastric cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(15): 784-787. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.15.343.

[15] Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249. DOI: 10.3390/ijms20246249.

[16] Guan B, Li G, Wan B, et al. RNA-binding protein RBM38 inhibits colorectal cancer progression by partly and competitively binding to PTEN 3′UTR with miR-92a-3p[J]. Environ Toxicol, 2021, 36(12): 2436-2447. DOI: 10.1002/tox.23356.

[17] Inoue J, Inazawa J. Cancer-associated miRNAs and their therapeutic potential[J]. J Hum Genet, 2021, 66(9): 937-945. DOI: 10.1038/s10038-021-00938-6.

[18] Lou G, Chen L, Xia C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 4. DOI: 10.1186/s13046-019-1512-5.

[19] Li Q, Liu S, Yan J, et al. The potential role of miR-124-3p in tumorigenesis and other related diseases[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(4): 3579-3591. DOI: 10.1007/s11033-021-06347-4.

[20] Li Y, Dong W, Yang H, et al. Propofol suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer cells by regulating miR-124-3p.1/AKT3[J]. Biotechnol Lett, 2020, 42(3): 493-504. DOI: 10.1007/s10529-019-02787-y.

[21] 刘利平,钟三姣. 卵巢癌患者血清 miR-124-3p 和 miR-150 检测的临床意义分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(14):3168-3171. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.07.
Liu LP, Zhong SJ. Clinical significance of serum miR-124-3p and miR-150 detection in ovarian cancer patients[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2019, 34(14): 3168-3171. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.07.

[22] Ling J, He P. miR-361-5p regulates ovarian cancer cell proliferation and apoptosis by targeting TRAF3[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 199. DOI: 10.3892/etm.2021.9632.

[23] Ghanbari S, Salimi A, Rahmani S, et al. miR-361-5p as a promising qRT-PCR internal control for tumor and normal breast tissues[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253009. DOI: 10.1371/journal.pone.0253009.

[24] Liu YY, Zhang LY, Du WZ. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p[J]. Biosci Rep, 2019, 39

(12): BSR20193045. DOI: 10.1042/BSR20193045.

[25] Hu D, Li M, Su J, et al. Dual-targeting of miR-124-3p and ABCC4 promotes sensitivity to adriamycin in breast cancer cells [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(3): 156-165. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0259.

[26] Cai J, Huang J, Wang W, et al. miR-124-3p Regulates FGF2-EGFR pathway to overcome pemetrexed resistance in lung adenocarcinoma cells by targeting MGAT5 [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12(13): 11597-11609. DOI: 10.2147/CMAR.S274192.

[27] Zheng SR, Huang QD, Zheng ZH, et al. circGFRA1 affects the sensitivity of triple-negative breast cancer cells to paclitaxel via the miR-361-5p/TLR4 pathway [J]. J Biochem, 2021, 169(5): 601-611. DOI: 10.1093/jb/mvaa148.

[28] Martens-Uzunova ES, Kusuma GD, Crucitta S, et al. Androgens alter the heterogeneity of small extracellular vesicles and the small RNA cargo in prostate cancer [J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(10): e12136. DOI: 10.1002/jev2.12136.

[29] Zhu Y, Wang H, Wang J, et al. Zearalenone induces apoptosis and cytoprotective autophagy in chicken granulosa cells by PI3K-AKT-mTOR and MAPK signaling pathways [J]. Toxins (Basel), 2021, 13(3): 199. DOI: 10.3390/toxins13030199.

[30] Li X, Li C, Guo C, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling orchestrates the phenotypic transition and chemo-resistance of small cell lung cancer [J]. J Genet Genomics, 2021, 48(7): 640-651. DOI: 10.1016/j.jgg.2021.04.001.

[31] Gu Y, Fei Z, Zhu R. miR-21 modulates cisplatin resistance of gastric cancer cells by inhibiting autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(4): 385-393. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000886.

[32] Wang Z, Wang X, Xu Y, et al. Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma [J]. BMC Med, 2022, 20(1): 133. DOI: 10.1186/s12916-022-02327-y.

[33] Ye J, Liao Q, Zeng X, et al. MicroRNA-124-3p inhibited progression of nasopharyngeal carcinoma by interaction with PCDH8 and the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. J Cancer, 2021, 12(16): 4933-4944. DOI: 10.7150/jca.57152.

[34] Jin L, Zhang Z. Serum miR-3180-3p and miR-124-3p may function as noninvasive biomarkers of cisplatin resistance in gastric cancer [J]. Clin Lab, 2020, 66(12): 1433-1439. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200302.

[35] 彭志霞, 贾佳, 于东坡, 等. miR-30a 对卵巢癌细胞 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 自噬通路及顺铂耐药性的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(18): 3143-3148. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.18.003.

Peng ZX, Jia J, Yu DP, et al. Effects of miR-30a on PTEN/PI3 K/AKT/mTOR autophagy pathway and cisplatin resist-ance of ovarian cancer cells [J]. Journal of Modern Oncology, 2021, 29(18): 3143-3148. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.18.003.

(收稿日期: 2021-06-28)

(上接 24 页)

[8] Cohen katsenelson K, Stender JD, Kawashima AT, et al. PHLPP1 counter-regulates STAT1-mediated inflammatory signaling [J]. Elife, 2019, 8(1): e48609. DOI: 10.7554/eLife.48609.

[9] 余丽琼, 张爱东. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性主动脉夹层患者预后的预测价值 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2019, 40(1): 57-63. DOI: 10.11778/j.jdxb.2019.01.008.

Yu LQ, Zhang AD. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute aortic dissection [J]. Journal of Jinan University: Natural Science & Medicine Edition, 2019, 40(1): 57-63. DOI: 10.11778/j.jdxb.2019.01.008.

[10] Lin CY, Tung TH, Wu MY, et al. Surgical outcomes of DeBakey type Ⅰ and type Ⅱ acute aortic dissection: a propensity score-matched analysis in 599 patients [J]. J Cardiothorac Surg, 2021, 16(1): 208-217. DOI: 10.1186/s13019-021-01594-9.

[11] Wu Q, Xiao J, Qiu Z, et al. Long-term outcomes of treatment with different stent grafts in acute DeBakey type Ⅰ aortic dissection [J]. J Card Surg, 2020, 35(11): 3078-3087. DOI: 10.1111/jocs.14996.

[12] Liu H, Li D, Jia Y, et al. Predictive value of white blood cells, neutrophils, platelets, platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in patients with acute aortic dissection [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2020, 35(6): 1031-1033. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0144.

[13] Li X, Liu D, Zhao L, et al. Targeted depletion of monocyte/macrophage suppresses aortic dissection with the spatial regulation of MMP-9 in the aorta [J]. Life Sci, 2020, 254(1): 116927. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116927.

[14] 陈刚, 陈红卫, 潘砚鹏, 等. 急性 A 型主动脉夹层并发肺损伤患者血清 CRP、IL-6 水平分析 [J]. 中国现代医药杂志, 2020, 22(7): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2020.07.014.

Chen G, Chen HW, Pan YP, et al. Analysis of serum CRP and IL-6 levels in patients with acute type A aortic dissection complicated with lung injury [J]. Modern Medicine Journal of China, 2020, 22(7): 54-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2020.07.014.

[15] Du Z, Wu T, Liu L, et al. Extracellular vesicles-derived miR-150-5p secreted by adipose-derived mesenchymal stem cells inhibits CXCL1 expression to attenuate hepatic fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(2): 701-715. DOI: 10.1111/jcmm.16119.

[16] Luo N, Yang C, Zhu Y, et al. Diosmetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through modulating lipogenesis and inflammatory response in a STAT1/CXCL10-dependent manner [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(2): 655-667. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c06652.

[17] 田大伟, 吴春青, 高凤, 等. 舒利迭联合白三烯抑制剂口服治疗对支气管哮喘患儿外周血 TLR4、STAT1 的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(5): 329-345. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2019.05.009.

Tian DW, Wu CQ, Gao F, et al. Effect of seretide combined with leukotriene inhibitors in the treatment of asthma child patients and influence on TLR 4, STAT 1 expression [J]. Military Medical Journal of South China, 2019, 33(5): 329-345. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2019.05.009.

(收稿日期: 2022-04-29)