

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.004

消化系统肿瘤防治专题

胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性

周林, 鲁号锋, 东富强, 张铁泉



基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2020HBA586)

作者单位: 434000 湖北荆州, 荆州市第一人民医院肝胆胰外科

通信作者: 张铁泉, E-mail: 18163131795@163.com

【摘要】 目的 研究胰腺癌(PAC)外周血 miR-122-5p、NOC2 类核仁相关转录阻遏物(NOC2L)表达与临床病理特征及预后的相关性。方法 选择 2020 年 1 月—2023 年 1 月荆州市第一人民医院肝胆胰外科诊治的胰腺癌患者(PAC 组, 97 例)及胰腺良性疾病患者(对照组, 53 例)为研究对象, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达; 比较不同临床病理特征中 miR-122-5p、NOC2L 表达差异; Spearman 秩相关分析 miR-122-5p、NOC2L 与临床病理特征的相关性; 采用 ROC 曲线及 DeLong 法比较 miR-122-5p、NOC2L 在胰腺癌预后不良预测中的敏感度及特异度; 多因素 Cox 回归分析胰腺癌预后不良的危险因素。Kaplan-Meier 生存模型分析并 Log Rank 比较不同外周血 miR-122-5p 和 NOC2L 表达中生存期的差异。结果 PAC 组患者外周血 miR-122-5p 表达低于对照组, NOC2L 表达高于对照组($t/P=28.061/<0.001, 29.701/<0.001$)。组织学分级 3 级、原发肿瘤直径 ≥ 4 cm、淋巴结转移 N2、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期患者外周血 miR-122-5p 表达低于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤直径 < 4 cm、淋巴结转移 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P=5.935/<0.001, 2.801/0.006, 3.284/0.001, 3.583/<0.001, 6.567/<0.001$), NOC2L 表达高于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤直径 < 4 cm、淋巴结转移 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P=2.039/0.044, 3.318/0.001, 2.287/0.024, 2.417/0.018, 3.943/<0.001$); 胰腺癌患者外周血 miR-122-5p 表达与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈负相关($r_s/P=-0.713/0.016, -0.678/0.021, -0.764/0.009, -0.695/0.011, -0.732/0.004$), NOC2L 表达与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈正相关($r_s/P=0.657/0.039, 0.701/0.014, 0.726/0.019, 0.672/0.028, 0.717/0.015$); miR-122-5p、NOC2L 及二者联合预测胰腺癌预后不良的 AUC 分别为 0.735、0.719、0.863, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=9.412/<0.05, 10.013/<0.05$); miR-122-5p ≤ 0.69 、NOC2L ≥ 1.21 、组织学分级 3 级、原发肿瘤直径 ≤ 4 cm、淋巴结转移 N2、远处转移 M1、TNM 分期 III~IV 期为胰腺癌预后不良的独立危险因素[$HR(95\%CI)=4.051(1.217\sim 6.885), 4.063(1.159\sim 6.968), 1.723(1.013\sim 2.433), 1.831(1.022\sim 2.641), 2.036(1.141\sim 2.932), 2.300(1.097\sim 3.503), 2.474(1.115\sim 3.834)$]。miR-122-5p ≤ 0.69 且 NOC2L ≥ 1.21 胰腺癌患者中位生存期显著短于其他患者(miR-122-5p > 0.69 或 NOC2L < 1.21) (Log Rank = 12.573, $P<0.001$)。结论 胰腺癌外周血 miR-122-5p 及 NOC2L 表达与临床病理特征及预后密切相关, 在预后及病情预测中具有一定临床价值, 两者联合检测时可提高在胰腺癌预后不良预测中的敏感度及特异度。

【关键词】 胰腺癌; 微小 RNA-122-5p; NOC2 类核仁相关转录阻遏物; 预后评估**【中图分类号】** R735.9**【文献标识码】** A

Correlation between peripheral blood miR-122-5p and NOC2L expressions and clinicopathological features and prognosis in pancreatic cancer Zhou Lin, Lu Haofeng, Dong Fuqiang, Zhang Tiequan. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Jingzhou First People's Hospital, Hubei Province, Jingzhou 434000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA586)

Corresponding author: Zhang Tiequan, E-mail: 18163131795@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the expression of miR-122-5p and NOC2L in peripheral blood and clinicopathological characteristics and prognosis of pancreatic cancer. **Methods** Patients with pancreatic cancer (PAC group, 97 cases) and patients with benign pancreatic diseases (control group, 53 cases) from January 2020 to January 2023 were selected as the research subjects. The expression of miR-122-5p and NOC2L in peripheral blood was detected

by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The differences in the expression of miR-122-5p and NOC2L in different clinicopathological characteristics were compared. The correlation between miR-122-5p and NOC2L and clinicopathological characteristics was analyzed by Spearman rank correlation. The sensitivity and specificity of miR-122-5p and NOC2L in predicting poor prognosis of pancreatic cancer were compared by ROC curve and DeLong method. Multivariate Cox regression was used to analyze the risk factors for poor prognosis of pancreatic cancer. Kaplan-Meier survival model analysis and Log Rank comparison were used to compare the differences in survival among patients with different peripheral blood miR-122-5p and NOC2L expressions. **Results** The expression of peripheral blood miR-122-5p in the PAC group was lower than that in the control group, while the expression of NOC2L was higher than that in the control group ($t/P=28.061/<0.001$, $29.701/<0.001$). The expression of miR-122-5p in peripheral blood of patients with histological grade 3, primary tumor size ≥ 4 cm, number of metastatic lymph nodes N2, distant metastasis M1 and TNM stage III-IV was lower than that of patients with histological grade 1-2, primary tumor size <4 cm, number of metastatic lymph nodes N0-1, distant metastasis M0 and TNM stage I-II ($t/P=5.935/<0.001$, $2.801/0.006$, $3.284/0.001$, $3.583/<0.001$, $6.567/<0.001$), while the expression of NOC2L was higher ($t/P=2.039/0.044$, $3.318/0.001$, $2.287/0.024$, $2.417/0.018$, $3.943/<0.001$). The peripheral blood miR-122-5p expression in pancreatic cancer patients was negatively correlated with histological grade, primary tumor size, number of metastatic lymph nodes, distant metastasis and TNM stage ($r_s/P=-0.713/0.016$, $-0.678/0.021$, $-0.764/0.009$, $-0.695/0.011$, $-0.732/0.004$), NOC2L expression was positively correlated with histological grade, primary tumor size, number of metastatic lymph nodes, distant metastasis and TNM stage ($r_s/P=0.657/0.039$, $0.701/0.014$, $0.726/0.019$, $0.672/0.028$, $0.717/0.015$). miR-122-5p, NOC2L and their combination had an AUC of 0.735, 0.719 and 0.863 for predicting poor prognosis of pancreatic cancer, respectively. The combination of the two was superior to their individual predictive efficacy ($Z/P=9.412/<0.05$, $10.013/<0.05$). miR-122-5p ≤ 0.69 , NOC2L ≥ 1.21 , histological grade 3, primary tumor size ≤ 4 cm, number of metastatic lymph nodes N2, distant metastasis M1, and TNM stage III-IV were independent risk factors for poor prognosis of pancreatic cancer [$HR(95\% CI)=4.051 (1.217-6.885)$, $4.063 (1.159-6.968)$, $1.723 (1.013-2.433)$, $1.831 (1.022-2.641)$, $2.036 (1.141-2.932)$, $2.300 (1.097-3.503)$, $2.474 (1.115-3.834)$]. The median survival of pancreatic cancer patients with miR-122-5p ≤ 0.69 and NOC2L ≥ 1.21 was (10.39 ± 2.45) months, which was significantly lower than that of other patients (miR-122-5p >0.69 or NOC2L <1.21) (15.61 ± 3.08) months (Log Rank = 12.573, $P < 0.001$). **Conclusion** The expression of miR-122-5p and NOC2L in peripheral blood of pancreatic cancer is closely related to clinical pathological characteristics and prognosis, and has certain clinical value in prognosis and disease prognosis. The combined detection of the two can improve the sensitivity and specificity in predicting poor prognosis of pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic cancer; Micro RNA-122-5p; NOC2L; Prognosis evaluation

胰腺癌 (pancreatic cancer, PAC) 被称为“癌症之王”且尚无有效的根治手段, 导致其病死率极高, 改善胰腺癌诊疗现状为临床上亟待解决的重大问题^[1]。胰腺癌发病机制主要与各种诱因导致的基因表达异常有关, 且与胰腺癌临床病理特征及生存期密切相关, 可为胰腺癌临床诊疗策略制定、分子靶向治疗提供基因水平的高敏感证据^[2]。miR-122-5p 为具有抑癌基因功能 miRNA, 对肿瘤细胞恶性生物学行为、微环境及免疫逃避具有调控作用, 在消化系统肿瘤中表达显著下调, 为预后不良的危险因素^[3]。NOC2 类核仁相关转录阻遏物 (NOC2L) 为新近发现的促癌基因, 可与抑癌基因 p53 结合后抑制 p300/CBP 对组蛋白的乙酰化修饰, 最终抑制 p53 依赖的下游信号通路而参与肿瘤发病机制^[4]。目前 NOC2L 在恶性肿瘤发病机制中的作用及其临床价值研究极少, 研究发现 NOC2L 在肝癌肿瘤组织中表达显著上调且对肝癌细胞恶性生物学行

为具有促进作用^[5]。本研究旨在分析胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 1 月—2023 年 1 月荆州市第一人民医院肝胆胰外科诊治的胰腺癌患者 97 例 (PAC 组) 为研究对象, 另以同期胰腺良性疾病 (胰腺炎 31 例、胰腺假性囊肿 22 例) 患者 53 例为对照组。2 组患者临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经荆州市第一人民医院医学伦理委员会审批通过 (JJYY-047), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 PAC 组病例入选标准 纳入标准: (1) 超声胃镜活检和/或术后病理检查确诊, 符合《中国胰腺癌综合诊治指南 (2020 版)》中胰腺癌诊断标准^[6]; (2) 既往无胰腺癌病史且未行相关治疗 (包括不限于手术、放

化疗、免疫及靶向治疗等);(3)有明确的 TNM 分期(影像学 cTNM 或病理学 pTNM,存在 pTNM 分期时以 pTNM 分期为准)。排除标准:(1)合并其他良恶性肿瘤、胰腺转移瘤等;(2)临床病理资料缺失;(3)不配合本研究随访,随访时脱访。

表 1 对照组及 PAC 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between control group and PAC group patients

项 目	对照组 (n=53)	研究组 (n=97)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]				
男	30(56.60)	60(61.86)	0.394	0.530
女	23(43.40)	37(38.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.95±6.77	54.38±6.83	0.371	0.712
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.56±3.55	22.85±3.42	0.490	0.625
ECOG 评分($\bar{x}\pm s$,分)	1.51±0.61	1.49±0.57	0.200	0.841
糖尿病史[例(%)]	9(16.98)	13(13.40)	0.351	0.554
家族史[例(%)]	7(13.21)	8(8.25)	0.937	0.333

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-122-5p 及 NOC2L 表达检测:采取患者空腹肘静脉血(外周血)15 ml,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-122-5p 及 NOC2L 表达。RNA 提取试剂盒购自武汉科鹿公司(批号 2020017);实时荧光定量 PCR 检测试剂购自武汉普健公司(批号 WHPJ-033);PCR 扩增仪器为美国 ABI 公司 HT7900。根据试剂盒操作说明提取患者总 RNA 后纯化并定量,逆转录为 cDNA 后扩增,实时荧光定量聚合酶链反应总体积 25 μ l,扩增循环设置条件为:94 $^{\circ}$ C 孵育 10 min、95 $^{\circ}$ C 下 45 s、60 $^{\circ}$ C 退火 60 s、62 $^{\circ}$ C 延伸扩增 45 s,共计 31 个循环。miR-122-5p 正向引物序列 5'-TGGAGTGTGCAATGGTGT-3',反向引物序列 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3';NOC2L 正向引物序列 5'-AAGCAACGCCCTCACTCCAAA-3',反向引物序列 5'-ACTGTCCGTGACCTGGAATTT-3';U6 正向引物序列 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物序列 5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'; β -actin 正向引物序列 5'-AGCCTCGCCTTTGCCG-3',反向引物序列 5'-CTCGTCGCCACATAGGAAT-3'。以 β -actin 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-122-5p、NOC2L 相对表达量。

1.3.2 随访及预后分析:PAC 组每 2 个月复查,随访终点为 2024 年 6 月,随访内容包括胰腺增强 CT、生存期及预后状况,以随访中出现胰腺癌复发、肿瘤相关死亡及严重并发症等为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad pro 10.0 及 Python

语言 SciPy 统计包对数据处理及统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析(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;Spearman 秩相关分析 miR-122-5p、NOC2L 与临床病理特征的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析检测指标在胰腺癌 1 年预后不良预测中的敏感度及特异度;多因素 Cox 回归分析胰腺癌预后不良的危险因素;Kaplan-Meier 生存模型分析并 Log Rank 比较不同外周血 miR-122-5p 和 NOC2L 表达中生存期的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达比较 与对照组比较,PAC 组患者外周血 miR-122-5p 表达显著降低,NOC2L 表达显著增高,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 对照组与 PAC 组患者外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of miR-122-5p and NOC2L expression in peripheral blood between control group and PAC group patients

组 别	例数	miR-122-5p	NOC2L
对照组	53	1.15±0.12	0.54±0.09
PAC 组	97	0.69±0.08	1.21±0.15
t 值		28.061	29.701
P 值		<0.001	<0.001

2.2 胰腺癌不同临床病理特征中外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达比较 PAC 组患者外周血 miR-122-5p/NOC2L 表达在组织学分级 3 级、原发肿瘤直径 ≥ 4 cm、淋巴结转移 N2、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期中低/高于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤直径 <4 cm、淋巴结转移 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.3 胰腺癌 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征的相关性 胰腺癌外周血 miR-122-5p 表达与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈负相关($P<0.05$),NOC2L 表达与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈正相关($P<0.05$),见表 4。

2.4 外周血 miR-122-5p、NOC2L 预测胰腺癌预后不良的价值 绘制外周血 miR-122-5p、NOC2L 预测胰腺癌预后不良的价值受试者工作特征曲线(ROC),并计

表 3 PAC 组患者不同临床病理特征中外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of differences in miR-122-5p and NOC2L expression in peripheral blood of PAC group patients with different clinical pathological characteristics

项目	例数	miR-122-5p	t 值	P 值	NOC2L	t 值	P 值	
性别	男	60	0.68±0.07	1.294	0.199	1.22±0.16	0.961	0.339
	女	37	0.70±0.08			1.19±0.13		
年龄	≥55 岁	43	0.68±0.09	1.087	0.281	1.20±0.14	0.672	0.503
	<55 岁	54	0.70±0.09			1.22±0.15		
病灶位置	胰头	56	0.68±0.10	0.894	0.374	1.23±0.17	1.289	0.201
	胰体尾	41	0.70±0.12			1.19±0.12		
病理类型	腺癌	89	0.69±0.07	0.000	1.000	1.21±0.13	0.000	1.000
	其他	8	0.69±0.10			1.21±0.14		
组织学分级	1~2 级	62	0.72±0.06	5.935	<0.001	1.19±0.11	2.039	0.044
	3 级	35	0.64±0.07			1.25±0.18		
原发肿瘤直径	<4 cm	67	0.71±0.11	2.801	0.006	1.18±0.12	3.318	0.001
	≥4 cm	30	0.65±0.06			1.28±0.17		
淋巴结转移	N0~1	40	0.72±0.09	3.284	0.001	1.17±0.13	2.287	0.024
	N2	57	0.67±0.06			1.24±0.16		
远处转移	M0	83	0.73±0.07	3.583	<0.001	1.17±0.11	2.417	0.018
	M1	14	0.66±0.05			1.25±0.14		
TNM 分期	I~II 期	58	0.75±0.12	6.567	<0.001	1.16±0.12	3.943	<0.001
	III~IV 期	39	0.61±0.07			1.28±0.18		

算曲线下面积 (AUC), 结果显示: miR-122-5p、NOC2L 及二者联合预测胰腺癌预后不良的 AUC 分别为 0.735、0.719、0.863, 二者联合优于各自单独预测效能 (并用 DeLong 法对其差异进行比较) ($Z/P = 9.412 / < 0.01$ 、 $10.013 / < 0.01$), 见表 5、图 1。

表 4 胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征的相关性

Tab.4 Correlation between the expression of miR-122-5p, NOC2L in peripheral blood and clinicopathological characteristics of pancreatic cancer

临床病理特征	miR-122-5p		NOC2L	
	r_s	P 值	r_s	P 值
组织学分级	-0.713	0.016	0.657	0.039
原发肿瘤大小	-0.678	0.021	0.701	0.014
转移淋巴结数	-0.764	0.009	0.726	0.019
远处转移	-0.695	0.011	0.672	0.028
TNM 分期	-0.732	0.004	0.717	0.015

表 5 外周血 miR-122-5p、NOC2L 预测胰腺癌预后不良中的价值比较

Tab.5 Comparison of the value of miR-122-5p and NOC2L in predicting poor prognosis of pancreatic cancer

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-122-5p	0.63	0.735	0.543~0.927	0.724	0.685	0.409
NOC2L	1.27	0.719	0.517~0.921	0.711	0.701	0.412
二者联合		0.863	0.608~1.118	0.857	0.838	0.695

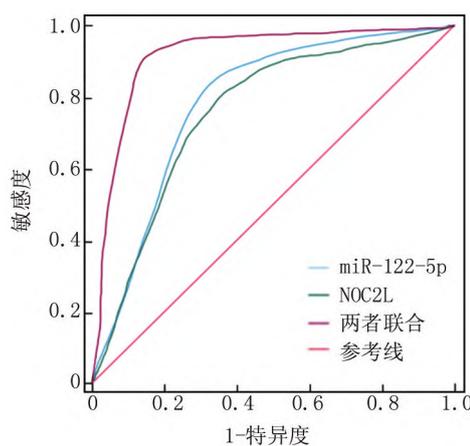


图 1 外周血 miR-122-5p、NOC2L 预测胰腺癌预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of miR-122-5p and NOC2L in peripheral blood predicting poor prognosis of pancreatic cancer

2.5 多因素 Cox 回归分析胰腺癌预后不良危险因素

以胰腺癌预后不良为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以 miR-122-5p、NOC2L、组织学分级、原发肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: miR-122-5p ≤ 0.69 、NOC2L ≥ 1.21 、组织学分级 3 级、原发肿瘤直径 ≥ 4 cm、淋巴结转移 N2、远处转移 M1、TNM 分期 III~IV 期为胰腺癌预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 胰腺癌预后不良危险因素多因素 Cox 回归分析

Tab.6 Cox regression analysis of risk factors for poor prognosis of pancreatic cancer

指标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
miR-122-5p \leq 0.69	1.399	0.151	16.497	0.000	4.051	1.217~6.885
NOC2L \geq 1.21	1.402	0.137	15.602	0.000	4.063	1.159~6.968
组织学分级 3 级	0.544	0.068	10.745	0.041	1.723	1.013~2.433
原发肿瘤直径 \geq 4 cm	0.605	0.071	11.129	0.035	1.831	1.022~2.641
淋巴结转移 N2	0.711	0.079	12.773	0.026	2.036	1.141~2.932
远处转移 M1	0.833	0.083	13.026	0.018	2.300	1.097~3.503
TNM 分期 III~IV 期	0.906	0.116	14.178	0.005	2.474	1.115~3.834

2.6 外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与胰腺癌生存期关系 胰腺癌患者 97 例随访结束时存活 12 例,死亡 85 例,其中 miR-122-5p \leq 0.69 且 NOC2L \geq 1.21 胰腺癌患者中位生存期(10.39 \pm 2.45)月显著低于其他患者(miR-122-5p $>$ 0.69 或 NOC2L $<$ 1.21)(15.61 \pm 3.08)月(Log Rank = 12.573, $P < 0.001$)。

3 讨论

胰腺癌的发病机制与基因表达异常密切相关,其中 miRNA 等基因翻译调控在胰腺癌中扮演重要角色,其分子机制包括调控肿瘤细胞侵袭转移、微血管生成及肿瘤局部微环境等^[7-8]。研究发现 miRNA 表达异常贯穿胰腺癌的始终,与其临床病理特征及生存期存在关联,可作为胰腺癌病情及预后评估的标志物,已经成为胰腺癌治疗的新靶点及手段^[9-10]。miR-122-5p 具有调控肿瘤细胞恶性生物学行为、免疫微环境等多种功能,与恶性肿瘤发病机制及预后相关,研究证实 miR-122-5p 在消化系统肿瘤中表达显著下调,为预后不良的危险因素^[11]。Ren 等^[12]发现 miR-122-5p 可通过调控 ASCT2 基因表达以抑制胰腺癌细胞增殖、谷氨酰胺代谢并诱导细胞凋亡。目前胰腺癌 miR-122-5p 与临床病理特征的相关性及其临床价值尚无研究,基于目前的研究进展及其功能推测 miR-122-5p 在胰腺癌中具有抑癌基因功能,为胰腺癌的保护因素。本研究中胰腺癌患者外周血 miR-122-5p 表达显著降低,与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈负相关,进一步发现 miR-122-5p 表达下调为预后不良的危险因素,表明 miR-122-5p 与胰腺癌临床病理特征及预后密切相关,在胰腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值。

TP53 在 E3 泛素连接酶作用后转运到细胞质中激活而发挥调控细胞周期功能,抑制细胞进入增殖期并促进细胞凋亡,为目前研究最深入及最常见的抑癌基因,TP53 信号通路在肿瘤免疫逃避、化疗药物耐药及肿瘤微环境改变中扮演关键角色^[13-14]。NOC2L 为具有组蛋白乙酰转移酶活性抑制的促癌基因,可阻断

TP53 与小鼠双微体基因的乙酰化,抑制 TP53 依赖的下游基因 p21 的激活表达。此外,研究发现 NOC2L 与 p63 均能发生结合,并且抑制 p63 对靶基因 p21 的转录激活,最终阻滞细胞周期并促进细胞凋亡^[5]。目前 NOC2L 基因在肿瘤中的表达及功能尚未明确,基于其对 TP53、p63 及成视网膜细胞瘤基因的调控作用推测其对肿瘤细胞恶性生物学行为具有促进功能。Chen 等^[15]发现敲低 NOC2L 表达后可通过介导 FOXO3 基因抑制乳腺癌细胞增殖,而提高 NOC2L 表达可促进乳腺癌细胞迁移及侵袭。本研究中,胰腺癌患者外周血 NOC2L 表达显著增高,与组织学分级、原发肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期呈负相关,进一步发现 NOC2L 表达下调为预后不良的危险因素,表明 NOC2L 在胰腺癌中具有促癌基因功能,与胰腺癌发病机制、病情及预后相关,为胰腺癌潜在的治疗靶点。

胰腺癌预后生存期评估、临床诊疗策略制定、疗效评估及治疗方案调整主要方法为影像学分期(cTNM)及术后病理组织学 TNM 分期(pTNM),前者受限于影像仪器的分辨率及放射科医生影像解读的主观经验,后者依赖于术后病理组织标本而不适用于 IV 期等无法行手术取病理标本者,导致 TNM 分期在临床应用中受到多种因素影响而限制其广泛应用^[16-17]。随着胰腺癌相关新型基因的发现及其功能深入研究,基因检测因 PCR 技术指数级倍增效应在临床应用中的敏感度显著高于传统的 TNM 分期,但单个基因标志物的检测存在敏感度及特异度不可兼得等缺点,实际临床应用中采用多指标联合检测以提高临床应用的效能^[18-19]。本研究中,miR-122-5p 联合 NOC2L 检测在胰腺癌预后不良预测中的敏感度、特异度及 AUC 均高于 miR-122-5p、NOC2L,表明在临床应用中应将 miR-122-5p、NOC2L 有机结合以提高其临床价值。此外,目前胰腺癌近远期预后评估手段多为对术后病理组织标本的检测,存在普适性差、取材繁琐等缺点,尤其不适合于无法取得病理组织的 IV 期患者^[20-22],外周血具有取材快捷方便、不依赖于病理组织标本等优点,在胰腺癌整个

病程中均可检测,故外周血 miR-122-5p、NOC2L 检测较肿瘤组织检测更具有优势。

综上所述,胰腺癌外周血 miR-122-5p 及 NOC2L 表达与临床病理特征密切相关,在预后及病情预测中具有一定临床价值,两者联合检测时可提高在胰腺癌预后不良预测中的敏感度及特异性。值得注意的是,本研究为单中心研究且胰腺癌纳入病例较少,胰腺癌 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征的相关性及其临床价值有待于进一步研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周林:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;鲁号锋:统计学分析;东富强:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张铁泉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 秦瑞峰,薛佳栋,霍浩然,等.miR-141-3p 和 miR-22-3p 在胰腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J].疑难病杂志,2020,19(3):261-265. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.010.
- [2] Teng T, Shi H, Fan Y, et al. Metabolic responses to the occurrence and chemotherapy of pancreatic cancer: Biomarker identification and prognosis prediction[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 6938. DOI: 10.1038/s41598-024-56737-4.
- [3] 李品青,徐春阳,薛晨祺,等.肝细胞癌组织中 lncRNA-SOX2OT、miR-122-5p 表达及与病理参数和预后的关系[J].疑难病杂志,2022,21(12):1277-1282. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.010.
- [4] Lu S, Chen Z, Liu Z, et al. Unmasking the biological function and regulatory mechanism of NOC2L: a novel inhibitor of histone acetyltransferase[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 31. DOI: 10.1186/s12967-023-03877-2.
- [5] 王玲. NOC2L 在肝细胞癌中的作用和分子机制研究[D].北京:北京大学医学部,2022.
- [6] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会.中国胰腺癌综合诊治指南(2020版)[J].中华外科杂志,2021,59(2):81-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20201113-00794.
- [7] Ajgaonkar R, Lee B, Valimukhametova A, et al. Detection of pancreatic cancer mirna with biocompatible nitrogen-doped graphene quantum dots[J]. Materials (Basel), 2022, 15(16): 5760. DOI: 10.3390/ma15165760.
- [8] Nakamura K, Zhu Z, Roy S, et al. An exosome-based transcriptomic signature for noninvasive, early detection of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter cohort study[J]. Gastroenterology, 2022, 163(5): 1252-1266. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.090.
- [9] Fu J, Dong H, Wu J, et al. Emerging Progress of RNA-Based Antitumor Therapeutics[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(10): 3159-3183. DOI: 10.7150/ijbs.83732.
- [10] Wu Z, Huang X, Cai M, et al. Novel necroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of pancreatic adenocarcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(2): 869-891. DOI: 10.18632/aging.203846.
- [11] Chen F, Li Y, Aye L, et al. FUT8 is regulated by miR-122-5p and promotes malignancies in intrahepatic cholangiocarcinoma via PI3K/AKT signaling[J]. Cell Oncol (Dordr), 2023, 46(1): 79-91. DOI: 10.1007/s13402-022-00736-y.
- [12] Ren P, Wu NA, Fu S, et al. miR-122-5p Restrains pancreatic cancer cell growth and causes apoptosis by negatively regulating ASCT2[J]. Anticancer Res, 2023, 43(10): 4379-4388. DOI: 10.21873/anticancer.16634.
- [13] 杨慧娟,杨淑君,王艳,等.角蛋白 7、p53 蛋白与膀胱癌临床病理及预后的相关性[J].疑难病杂志,2023,22(12):1313-1317. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.015.
- [14] 黄超,方兴刚,陈璐,等.益母草碱调节 Akt/MDM2/p53 信号通路对脑胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响[J].疑难病杂志,2023,22(10):1090-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.015.
- [15] Chen B, Dong C, Wang F, et al. Knockdown of NIR suppresses breast cancer cell proliferation via promoting FOXO3[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 637-651.
- [16] Schouten TJ, Daamen LA, Dorland G, et al. Nationwide validation of the 8th american joint committee on cancer tnm staging system and five proposed modifications for resected pancreatic cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(9): 5988-5999. DOI: 10.1245/s10434-022-11664-4.
- [17] Bugazia D, Al-Najjar E, Esmail A, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: The latest on diagnosis, molecular profiling, and systemic treatments[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1386699. DOI: 10.3389/fonc.2024.1386699.
- [18] Nakayama C, Tanoue K, Idichi T, et al. Implications of PD-1, Tim-3, and TIGIT expression for cancer immunity and pancreatic cancer prognosis[J]. Anticancer Res, 2022, 42(7): 3373-3380. DOI: 10.21873/anticancer.15824.
- [19] Abu-Khudir R, Hafsa N, Badr BE. Identifying effective biomarkers for accurate pancreatic cancer prognosis using statistical machine learning[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(19): 3091. DOI: 10.3390/diagnostics13193091.
- [20] Luo Y, Han S, Yan B, et al. UHMK1 is a novel marker for personalized prediction of pancreatic cancer prognosis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 834647. DOI: 10.3389/fonc.2022.834647.
- [21] Sato K, Hikita H, Shigekawa M, et al. The serum tenascin C level is a marker of metabolic disorder-related inflammation affecting pancreatic cancer prognosis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12028. DOI: 10.1038/s41598-024-62498-x.
- [22] 余道武,余天雾,苟毅,等.胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义[J].临床误诊误治,2022,35(3):49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.03.012.

(收稿日期:2024-07-25)