

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.010

论著·临床

血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达与晚期胃癌患者临床病理特征及化疗疗效的关系

刘鑫佳,王凯瑞,杨光,杨静,张燕



基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF-078)

作者单位:710032 西安,空军军医大学唐都医院肿瘤科

通信作者:张燕,E-mail:289795002@qq.com

【摘要】目的 研究环状 RNA SH3 结构域激酶结合蛋白 1(circSHKBP1)、SRY-box 转录因子 3(SOX3)mRNA 表达与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 2 月空军军医大学唐都医院肿瘤科收治的晚期胃癌患者 104 例为研究组,根据化疗疗效分为化疗敏感亚组 64 例和化疗抵抗亚组 40 例;选取同期健康体检者 50 例为健康对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测各组血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 水平;分析血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达与晚期胃癌患者临床病理特征的关系;多因素 Logistic 回归分析影响化疗疗效的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 对晚期胃癌患者化疗疗效的评估价值。结果 研究组血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达高于健康对照组($t/P = 65.118 / < 0.001, 51.471 / < 0.001$)。肿瘤分期 IV 期、低分化晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达高于肿瘤分期 III B 期、高中分化的患者(circSHKBP1; $t/P = 37.283 / < 0.001, 31.545 / < 0.001$;SOX3; $t/P = 19.169 / < 0.001, 26.334 / < 0.001$)。化疗抵抗亚组肿瘤分期 IV 期百分比,血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达高于化疗敏感亚组($t/P = 10.037 / 0.002, 48.609 / < 0.001, 26.775 / < 0.001$)。肿瘤分期 IV 期及血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 高表达是影响晚期胃癌化疗抵抗的危险因素[OR(95% CI) = 1.594(1.252 ~ 2.028), 1.306(1.144 ~ 1.492), 1.603(1.190 ~ 2.160)]。circSHKBP1、SOX3 mRNA 及二者联合预测晚期胃癌患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.844、0.851、0.922,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 4.745 / < 0.001, 4.310 / < 0.001$)。结论 晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达升高,且均与肿瘤分化程度,肿瘤分期及化疗疗效有关,两者联合对晚期胃癌患者化疗疗效有较好的评估价值。

【关键词】 胃癌晚期;环状 RNA SH3 结构域激酶结合蛋白 1;SRY-box 转录因子 3;化疗疗效**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

The relationship between serum circSHKBP1, SOX3 and clinicopathological features and chemotherapy efficacy in patients with advanced gastric cancer Liu Xinjia, Wang Kairui, Yang Guang, Yang Jing, Zhang Yan. Department of Oncology, Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China

Funding program: Shaanxi Province Social Development Science and Technology Key Project (2021SF-078)

Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: 289795002@qq.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between circular RNA SH3 binding protein 1(circSHKBP1), SRY-box transcription factor 3(SOX3) and chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 104 patients with advanced gastric cancer admitted to the Department of Oncology, Tangdu Hospital of Air Force Medical University from January 2019 to February 2021 were selected as the study group, and they were divided into chemotherapy-sensitive subgroup and chemotherapy-resistant subgroup according to the efficacy of chemotherapy; 50 healthy subjects were selected as healthy control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the levels of serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA in each group; the relationship between serum circSHKBP1, SOX3 mRNA expression and clinicopathological features of patients with advanced gastric cancer was analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the efficacy of chemotherapy. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA in evaluating the efficacy of chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Results** The relative expression levels of serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA in the study group were (3.22 ± 0.37) and (2.72 ± 0.35), respectively, which were higher than those in the control group (0.62 ± 0.17), (0.71 ± 0.19), ($t = 65.118, 51.471$, both $P < 0.001$). The relative expression levels of serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA in patients with TNM stage IV and poorly differentiated advanced gastric cancer were higher than those in patients with TNM

stage IIIB and high and medium differentiation ($t/P=37.283/ <0.001, 31.545/ <0.001, 19.169/ <0.001, 26.334/ <0.001$). The percentage of tumor stage IV in the chemotherapy-resistant subgroup and the relative expression of serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA were higher than those in the chemotherapy-sensitive subgroup ($t/P=10.037/0.002, 48.609/ <0.001, 26.775/ <0.001$). Tumor stage IV, serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA were risk factors for chemotherapy resistance in advanced gastric cancer [$HR(95\% CI)=1.594(1.252-2.028), 1.306(1.144-1.492), 1.603(1.190-2.160)$]; The AUC of circSHKBP1, SOX3 mRNA and the combination of the two in predicting the efficacy of chemotherapy in patients with gastric cancer were 0.844, 0.851 and 0.922, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive efficacy ($Z=4.745, 4.310, P<0.001$). **Conclusion** The serum levels of circSHKBP1 and SOX3 mRNA in advanced gastric cancer are increased, which are related to the degree of tumor differentiation, TNM stage and chemotherapy efficacy. The combination of the two has a good evaluation value for the chemotherapy efficacy of patients with advanced gastric cancer.

【Key words】 Advanced gastric cancer; Cyclic RNA SH3 domain kinase binding protein 1; SRY-box transcription factor 3; Chemotherapy efficacy

胃癌是全球范围常见的恶性肿瘤,2020 年全球胃癌发病例数达 108.9 万例,死亡 76.8 万例^[1]。胃癌早期症状不明显,确诊时多为晚期。晚期胃癌的治疗以联合化疗为主,但部分患者存在化疗耐药或抵抗的现象,平均生存时间仅 10~15 个月^[2]。环状 RNA SH3 结构域激酶结合蛋白 1 (circular RNA SH3 binding protein 1, circSHKBP1) 是一种环状 RNA,可吸收结合微小 RNA 调节靶基因 mRNA 的表达,调节细胞发育、迁移等过程^[3]。研究表明,鳞癌、胶质瘤等肿瘤中 circSHKBP1 高表达,其能结合微小 RNA-766-5p,上调高迁移率组蛋白 A2 的表达,促进肿瘤血管生成、转移并诱导化疗耐药性形成^[4]。SRY-box 转录因子 3 (SRY-box transcription factor 3, SOX3) 属于 SOX 转录因子家族成员,参与胚胎发育的调节过程^[5]。研究表明,卵巢癌中 SOX3 表达上调,其能在转录水平激活 SRC 激酶,促进肿瘤增殖、迁移和侵袭,降低化疗的敏感性^[6]。目前晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达及与化疗疗效的关系尚不明确。本研究通过检测晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达,分析两者在评估晚期胃癌化疗疗效中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2019 年 1 月—2021 年 2 月空军军医大学唐都医院肿瘤科收治的晚期胃癌患者 104 例(研究组)的临床资料,男 60 例,女 44 例;年龄 31~80 (63.17±6.54) 岁;均无明显诱因及家族遗传史;美国东部肿瘤合作组 (ECOG) 评分:0~1 分 68 例,2 分 36 例;病理类型:管状腺癌 48 例,乳头状腺癌 34 例,印戒细胞癌 22 例;肿瘤分化程度:高中分化 54 例,低分化 50 例;肿瘤分期:ⅢB 期 49 例,Ⅳ期 55 例。选取同期医院健康体检者 50 例为健康对照组,男 28 例,女 22 例;年龄 30~79 (63.02±6.12) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

本研究通过医院伦理委员会审核批准 (2020-KY-67),受试者或家属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 18~80 岁,经病理学检查明确为胃癌;②初次治疗;③患者肝肾功能及凝血功能正常;④结合 CT、MR 或 EUS 等检查,临床分期ⅢB~Ⅳ期,并且有影像学可测量的肿瘤病灶;⑤体能状况的 ECOG 评分 0~2 分。(2) 排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②接受免疫抑制剂、靶向治疗及激素治疗者;③有严重的糖尿病、高血压及心肺等器官的基础疾病;④妊娠或哺乳期女性;⑤合并严重感染性疾病;⑥对化疗药过敏或出现严重化疗不良反应不能耐受化疗者。

1.3 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达的检测 于研究组患者治疗前/健康对照组体检时采取肘静脉血 5 ml,离心留取上清,采用 TRIzol 试剂(上海远慕生物科技有限公司,货号 YM-0110-168)提取 RNA,将 RNA 逆转录为 cDNA (日本 Takara 公司,货号 RR901Q)。以 cDNA 为模板,采用 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] 试剂(北京伊塔生物科技有限公司,货号 SY4008)建立实时荧光定量 PCR (PCR 仪器购自美国赛默飞公司,型号 ABI7500)。引物由北京睿博兴科生物技术提供,以 GAPDH 为内参,采用 2^{-ΔΔCT} 法评估 circSHKBP1、SOX3 mRNA 的表达水平。条件为:95℃ 5 min 1 次,95℃ 30 s,60℃ 30 s,70℃ 32 s,共计 40 次循环。引物如下:circSHKBP1 上游 5'-GACCTGTTCCGAGAGAAGCTCATCA-3',下游 5'-CGGGAAGGGTAGGCTTATCAA-3';SOX3 上游 5'-TGAAGTCAAGAACCCCGTAGG-3',下游 5'-GCTGCGTTCGCACTACTCT-3';GAPDH 上游 5'-ACCAGGACCGTGTGAAACG-3',下游 5'-CGTCGATGAATGTCGCTTCT-3'。

1.4 疗效评估标准 患者治疗 2 个周期后采用 RECIST1.1 标准^[7] 评估晚期胃癌患者近期化疗的疗效。完全缓解:目标病灶完全消失;部分缓解:所有可

测量目标病灶的直径总和低于基线 $\geq 30\%$; 疾病进展: 所有测量的靶病灶直径之和相对增加至少 20% 或出现 1 个或多个新病灶; 疾病稳定: 靶病灶变化介于部分缓解和疾病进展之间。以完全缓解 + 部分缓解为化疗敏感, 疾病进展 + 疾病稳定为化疗抵抗。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组比较行独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 2 组比较行 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归分析影响晚期胃癌患者化疗疗效的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 circSHKBP1、SOX3 对晚期胃癌患者化疗疗效的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达比较

研究组血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达量分别为 (3.22 ± 0.37) 、 (2.72 ± 0.35) , 高于健康对照组的 (0.62 ± 0.17) 、 (0.71 ± 0.19) , 差异有统计学意义 ($t/P = 65.118 / < 0.001, 51.471 / < 0.001$)。

2.2 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达在晚期胃癌患者不同临床/病理特征中差异比较 肿瘤分期 IV 期、低分化晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达高于肿瘤分期 III B 期、高中分化的患者 (P 均 < 0.01), 见表 1。

2.3 不同化疗疗效晚期胃癌患者临床资料比较 化疗结束后, 完全缓解 0 例, 部分缓解 64 例为化疗敏感亚组 (64 例), 疾病进展 16 例, 疾病稳定 24 例为化疗抵抗亚组 (40 例)。化疗抵抗亚组肿瘤分期 IV 期百分比, 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 表达高于化疗敏感亚组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 在晚期胃癌患者不同临床/病理特征中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of differences in serum circSHKBP1 and SOX3 mRNA among different clinical/pathological features of advanced gastric cancer patients

项目	例数	circSHKBP1	t 值	P 值	SOX3 mRNA	t 值	P 值	
性别	男	60	3.24 ± 0.39	0.667	0.506	2.76 ± 0.38	1.400	0.164
	女	44	3.19 ± 0.36			2.66 ± 0.33		
年龄	< 60 岁	40	3.16 ± 0.34	1.358	0.177	2.64 ± 0.33	1.783	0.078
	≥ 60 岁	64	3.26 ± 0.38			2.77 ± 0.38		
ECOG 评分	0 ~ 1 分	68	3.19 ± 0.35	1.076	0.284	2.69 ± 0.32	1.263	0.209
	2 分	36	3.27 ± 0.38			2.78 ± 0.39		
病理类型	管状腺癌	48	3.19 ± 0.33	0.880	0.420	2.66 ± 0.34	1.521	0.223
	乳头状腺癌	34	3.22 ± 0.38			2.79 ± 0.33		
	印戒细胞癌	22	3.31 ± 0.36			2.75 ± 0.37		
肿瘤分期	III B 期	49	2.21 ± 0.31	37.283	< 0.001	2.02 ± 0.30	19.169	< 0.001
	IV 期	55	4.85 ± 0.40			3.34 ± 0.39		
分化程度	高中分化	54	2.16 ± 0.32	31.545	< 0.001	1.90 ± 0.29	26.334	< 0.001
	低分化	50	4.36 ± 0.39			3.61 ± 0.37		

表 2 不同化疗疗效晚期胃癌患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data of advanced gastric cancer patients with different chemotherapy efficacy

项目	例数	化疗敏感亚组 ($n = 64$)	化疗抵抗亚组 ($n = 40$)	χ^2/t 值	P 值	
性别 [例 (%)]	男	60	35 (54.69)	25 (62.50)	0.616	0.433
	女	44	29 (45.31)	15 (37.50)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)			62.85 ± 6.13	63.68 ± 6.80	0.644	0.521
ECOG 评分 [例 (%)]	0 ~ 1 分	68	45 (70.31)	23 (57.50)	1.785	0.181
	2 分	36	19 (29.69)	17 (42.50)		
病理类型 [例 (%)]	管状腺癌	48	33 (51.56)	15 (37.50)	2.398	0.301
	乳头状腺癌	34	20 (31.25)	14 (35.00)		
	印戒细胞癌	22	11 (17.19)	11 (27.50)		
肿瘤分期 [例 (%)]	III B 期	49	38 (59.38)	11 (27.50)	10.037	0.002
	IV 期	55	26 (40.63)	29 (72.50)		
分化程度 [例 (%)]	高中分化	54	38 (59.38)	16 (40.00)	3.702	0.054
	低分化	50	26 (40.63)	24 (60.00)		
circSHKBP1 mRNA ($\bar{x} \pm s$)			2.32 ± 0.29	5.66 ± 0.41	48.609	< 0.001
SOX3 mRNA ($\bar{x} \pm s$)			2.01 ± 0.31	3.86 ± 0.39	26.775	< 0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析晚期胃癌患者化疗疗效影响因素 以晚期胃癌患者化疗疗效为因变量(1 = 化疗抵抗, 0 = 化疗敏感), 以肿瘤分期(1 = IV 期, 0 = III B 期), 血清 circSHKBP1 mRNA(原值录入), SOX3 mRNA(原值录入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 肿瘤分期 IV 期, 血清 circSHKBP1 mRNA 高, SOX3 mRNA 高是影响晚期胃癌患者化疗抵抗的危险因素($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析晚期胃癌患者化疗疗效影响因素

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing chemotherapy efficacy in advanced gastric cancer patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
肿瘤分期 IV 期	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252 ~ 2.028
circSHKBP1 高	0.267	0.068	15.589	<0.001	1.306	1.144 ~ 1.492
SOX3 高	0.472	0.152	9.463	<0.001	1.603	1.190 ~ 2.160

2.5 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 预测晚期胃癌患者化疗疗效的价值 绘制血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 预测晚期胃癌患者化疗疗效价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: circSHKBP1、SOX3 mRNA 及二者联合预测晚期胃癌患者化疗疗效的 AUC 分别为 0.844、0.851、0.922, 二者联合优于各自单独预测($Z/P = 4.745 / < 0.001$ 、 $4.310 / < 0.001$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 及二者联合对晚期胃癌患者化疗疗效的评估价值

Tab. 4 Evaluation value of serum circSHKBP1, SOX3 mRNA and their combination for chemotherapy efficacy in advanced gastric cancer patients

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
circSHKBP1	4.41	0.844	0.799 ~ 0.887	0.702	0.822	0.524
SOX3	3.27	0.851	0.821 ~ 0.882	0.756	0.835	0.591
二者联合		0.922	0.890 ~ 0.958	0.882	0.810	0.692

3 讨论

胃癌是我国常见恶性肿瘤, 2019 年全国胃癌发病 61.2 万例, 死亡 42.2 万例^[8]。胃癌位置隐匿, 约 30% 的患者发现时已为晚期^[2]。晚期胃癌的一线标准治疗为联合化疗, 常用的化疗药物包括铂类、紫衫烷及氟尿嘧啶等, 有助于改善患者的生存预后^[9]。但晚期胃癌患者的总体临床疗效有限, 接受常规化疗的晚期胃

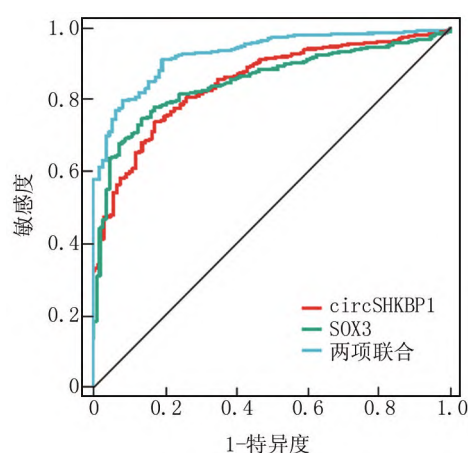


图 1 血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 及联合对晚期胃癌患者化疗疗效的评估价值

Fig. 1 Evaluation value of serum circSHKBP1, SOX3 mRNA and their combination for chemotherapy efficacy in advanced gastric cancer patients

癌患者的 5 年生存率不足 20%^[10]。虽然肿瘤分期、分化程度等指标一定程度上能反映晚期胃癌患者的预后, 但目前尚无有效评估晚期胃癌患者预后的指标。深入研究晚期胃癌预后的影响因素, 寻找能够预测晚期胃癌患者预后的生物标志物, 有利于筛选联合化疗治疗的敏感人群, 指导临床治疗。

circSHKBP1 又称为 hsa_cir_0000936, 是一种来源于 SHKBP1 基因的环状 RNA, 是由线性 RNA 分子产生的具有闭合环状结构的非编码 RNA, 广泛参与细胞周期、侵袭和免疫逃避等多种生物学过程。研究表明, 膀胱癌中 circSHKBP1 表达上调, 其作为一种致癌性的环状 RNA, 能够促进膀胱癌术后复发和转移, 导致肿瘤进展^[11]。本研究中, 晚期胃癌患者血清 circSHKBP1 mRNA 表达上调, 并与肿瘤分期及分化程度相关, 与既往学者在胃癌组织和胃癌细胞系中报道的 circSHKBP1 表达升高的结果一致^[12], 但由于该研究的样本量较小, 本研究在较大样本量基础上进一步提示 circSHKBP1 的表达上调参与晚期胃癌的发生发展。笔者分析, 胃癌组织中 circSHKBP1 的表达升高能够促进 circSHKBP1 释放入血, 其作为环状 RNA, 半衰期较长, 在外周血中具有较高的稳定性, 相比于肿瘤组织检测, 标本更容易获得, 在监测患者病情进展中具有较大的优越性。国内有学者报道, 胃癌细胞中 circSHKBP1 能作为分子海绵, 与微小 RNA-1294 结合, 促进胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移, 导致肿瘤恶性进展^[12]。另外, 胃癌细胞中 circSHKBP1 的表达上调还能通过调节微小 RNA-582-3p, 上调血管内皮生长因子和热休克蛋白 90 的蛋白表

达,促进肿瘤血管生成,导致肿瘤转移^[13]。本研究中,circSHKBP1 高表达是影响晚期胃癌化疗抵抗的危险因素,表明 circSHKBP1 高表达可能通过促进胃癌细胞化疗抵抗的形成,导致患者不良生存预后。分析其原因,circSHKBP1 能够上调癌细胞中干性基因的表达,促进化疗耐药性形成。研究表明,头颈部鳞癌中 circSHKBP1 高表达能增加高迁移率族蛋白 AT-hook2 mRNA 的稳定性,上调八聚体结合蛋白 4、CD133 等干性标志物的表达,增强癌细胞对化疗的耐药性^[14]。此外,有学者发现,缺氧诱导因子 1 α 能够转录上调肺癌细胞中 circSHKBP1 的表达,circSHKBP1 能增强癌细胞中 M2 型丙酮酸激酶的活性,促进癌细胞糖酵解,并以外泌体的方式分泌到细胞外,促进巨噬细胞的募集和 M2 型极化,降低化疗的敏感性^[15]。

SOX3 属于 SOX 超基因家族成员,具有保守性的 HMG 盒结构域,能够特异性结合靶基因 DNA,参与神经发育、软骨形成及性别分化等多种分子生物学过程。研究表明,胶质母细胞瘤中 SOX3 表达上调,激活 Hedgehog 信号通路,抑制胶质母细胞瘤细胞自噬,促进胶质母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[16]。本研究中,晚期胃癌患者血清 SOX3 表达升高,这与既往学者在局部晚期胃癌患者的血清标本中利用液相色谱—质谱进行血清蛋白质组分析的结果一致^[17],但该研究仅纳入 55 例患者,样本代表性存在局限。本研究中,晚期胃癌患者血清 SOX3 表达与肿瘤分期及分化程度有关,提示 SOX3 参与晚期胃癌的肿瘤进展。研究表明,胃癌细胞中 SOX3 的表达升高能够在转录水平增强基质金属蛋白酶 9 的表达,促进癌细胞的侵袭和迁移,导致肿瘤转移^[17]。另有学者发现,子宫内膜癌中 SOX3 的表达能够与趋化因子蛋白 18 基因启动子结合,上调趋化因子蛋白 18 的转录及蛋白表达,促进免疫抑制效应的髓源性抑制细胞及 M2 型巨噬细胞的浸润,导致肿瘤免疫逃逸^[18]。本研究中,SOX3 高表达是影响晚期胃癌化疗抵抗的危险因素。分析其原因,SOX3 的表达升高一方面通过促进癌细胞的增殖、侵袭和转移,增加肿瘤转移的风险,另一方面还能参与促进胃癌细胞化疗抵抗的形成,降低化疗治疗的疗效,导致不良生存预后。研究表明,卵巢癌中长链非编码 RNA NEAT1 能够结合微小 RNA-491-5p,增加 SOX3 mRNA 的稳定性及蛋白表达,SOX3 能够直接诱导顺铂耐药性形成,降低顺铂治疗的有效性,可能是逆转肿瘤化疗耐药的潜在靶点^[19]。另外,SOX3 高表达能够激活乳腺癌细胞系 MCF-7 中热休克蛋白 90 的表达,上调多药耐药蛋白 ATP 依赖性转运蛋白 3 的表达,增强癌细胞对化

疗药物依托泊苷和阿霉素的耐药性^[20]。本研究中,血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 联合对晚期胃癌患者化疗疗效评估的 AUC 优于各自单独预测,表明通过检测晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 水平对化疗疗效评估具有一定的预测价值,联合检测有助于辅助临床医生识别出化疗获益人群。

综上所述,晚期胃癌患者血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 升高,两者与肿瘤分化程度、肿瘤分期及化疗疗效有关,两者联合对晚期胃癌患者化疗疗效有较高评估价值。临床上,可根据化疗前血清 circSHKBP1、SOX3 mRNA 水平,对于高危化疗抵抗的晚期胃癌患者,选用化疗联合免疫治疗等其他治疗方案,以改善患者的临床预后。本研究也存在一定的局限,为非随机的回顾性研究,可能存在一定的数据偏倚,有待未来设计前瞻性大样本的临床试验进行研究;其次,本研究未对治疗过程中及治疗后血清 circSHKBP1、SOX3 水平进行研究,两者的动态变化可能更有助于反映病情进展及患者的预后,亦有待今后进行深入探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘鑫佳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王凯瑞:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杨光:实施研究过程,资料搜集整理;杨静:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;张燕:论文修改

参考文献

- [1] Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29 (16): 2452-2468. DOI:10.3748/wjg.v29.i16.2452.
- [2] 陈域,郭欣,陈芦斌,等.胃癌患者癌组织及血清中 lncRNA-GC1 的表达及其对化疗耐药性的影响[J].重庆医学,2022,51(12):2009-2014. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.12.006.
- [3] Mao S, Wu D, Cheng X, et al. Circ_0007432 promotes non-small cell lung cancer progression and macrophage M2 polarization through SRSF1/KLF12 axis [J]. iScience, 2024, 27 (6): 109861. DOI:10.1016/j.isci.2024.109861.
- [4] Ivanov YD, Malsagova KA, Popov VP, et al. Micro-Raman characterization of structural features of High-k stack layer of SOI nanowire chip, designed to detect circular RNA associated with the development of glioma [J]. Molecules, 2021, 26 (12): 3715. DOI:10.3390/molecules26123715.
- [5] 蔡睿,张浩,刘壮,等.转录因子 SOX3 对卵巢颗粒细胞增殖和雌二醇分泌的影响[J].安徽医科大学学报,2024,59(3):371-376,383. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.001.
- [6] Yan Q, Wang F, Miao Y, et al. Sex-determining region Y-box3 (SOX3) functions as an oncogene in promoting epithelial ovarian cancer by targeting Src kinase [J]. Tumour Biol, 2016, 37 (9): 12263-12271. DOI:10.1007/s13277-016-5095-x.
- [7] Yu H, Bai Y, Xie X, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assess-

- ment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2022, 12 (6): 5229-5234. DOI:10.1136/bmjopen-2021-052294.
- [8] 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.
- [9] 刘汉屈,张燕芳,张帆,等. 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[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(1):42-48. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008.
- [10] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [11] Li S, Xin K, Pan S, et al. Blood-based liquid biopsy: Insights into early detection, prediction, and treatment monitoring of bladder cancer [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):28. DOI:10.1186/s11658-023-00442-z.
- [12] 陈媛媛,唐艳,李玲. circSHKBP1 通过 miR-1294 调控胃癌细胞增殖、迁移侵袭和凋亡的机制研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(11):1615-1619,1624. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2022.11.003.
- [13] Xie M, Yu T, Jing X, et al. Exosomal circSHKBP1 promotes gastric cancer progression via regulating the miR-582-3p/HUR/VEGF axis and suppressing HSP90 degradation[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):112-122. DOI:10.1186/s12943-020-01208-3.
- [14] Chen F, Zhang H, Wang J. Circular RNA circSHKBP1 accelerates the proliferation, invasion, angiogenesis, and stem cell-like properties via modulation of microR-766-5p/high mobility group AT-hook 2 axis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5):11551-11563. DOI:10.1080/21655979.2022.2068922.
- [15] Chen W, Tang D, Lin J, et al. Exosomal circSHKBP1 participates in non-small cell lung cancer progression through PKM2-mediated glycolysis[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24(8):470-485. DOI:10.1016/j.omto.2022.01.012.
- [16] Marjanovic VJ, Drakulic D, Garcia I, et al. SOX3 can promote the malignant behavior of glioblastoma cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(1):41-54. DOI:10.1007/s13402-018-0405-5.
- [17] Shen J, Zhai J, Wu X, et al. Serum proteome profiling reveals SOX3 as a candidate prognostic marker for gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12):6750-6761. DOI:10.1111/jcmm.15326.
- [18] Wang C, Yang Y, Li D, et al. Immunological roles of CCL18 in pancreatic cancer and its potential value in endometrial cancer[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 2(5):1007-1012. DOI:10.1007/s12033-024-01205-7.
- [19] Jia X, Wei L, Zhang Z. NEAT1 overexpression indicates a poor prognosis and induces chemotherapy resistance via the miR-491-5p/SOX3 signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Front Genet*, 2021, 12(7):6162-6170. DOI:10.3389/fgene.2022.861109.
- [20] Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21):8446-8456. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1590.

(收稿日期:2023-08-22)

(上接 1454 页)

- [15] Stansfeld A, Radia U, Goggin C, et al. Pharmacological strategies to reduce anthracycline-associated cardiotoxicity in cancer patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(14):1641-1650. DOI:10.1080/14656566.2022.2124107.
- [16] 孙一琦,李新刚,沈素. 以多柔比星为基础的化学药物治疗致心脏毒性相关危险因素研究进展[J]. *中南药学*, 2021, 19(3):500-506. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2021.03.022.
- [17] Tahir E, Azar M, Shihada S, et al. Myocardial injury detected by T1 and T2 mapping on CMR predicts subsequent cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with breast cancer treated by epirubicin-based chemotherapy or left-sided RT[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3):1853-1865. DOI:10.1007/s00330-021-08260-7.
- [18] Brandao SR, Carvalho F, Amado F, et al. Insights on the molecular targets of cardiotoxicity induced by anticancer drugs: A systematic review based on proteomic findings [J]. *Metabolism*, 2022, 134:155250. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155250.
- [19] 吕琛,杜雪亭,高玲娜,等. 吡柔比星引起乳腺癌患者心脏毒性反应的相关危险因素分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(8):588-591. DOI:10.14109/j.cnki.xyylc.2021.08.09.
- [20] Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1):295-319. DOI:10.1007/s10741-020-09977-1.
- [21] Keshavarzian E, Sadighpour T, Mortazavizadeh SM, et al. Prophylactic agents for preventing cardiotoxicity induced following anticancer agents: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2023, 18(2):112-122. DOI:10.2174/1574887118666230118102252.
- [22] Bozza WP, Takeda K, Alterovitz WL, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Molecular insights obtained from human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) [J]. *AAFS J*, 2021, 23(2):44. DOI:10.1208/s12248-021-00576-y.
- [23] 李薇,徐晓红. 蒽环类药物引发心脏毒性的研究进展[J]. *中南药学*, 2024, 22(2):437-444. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.02.025.
- [24] Ben AO, Ben Nasr S, Chourabi C, et al. The predictive value of 2D myocardial strain for epirubicin-induced cardiotoxicity[J]. *J Oncol*, 2020, 2020:5706561. DOI:10.1155/2020/5706561.
- [25] 王梅,李鹏洲,童隆财,等. 盐酸多柔比星化疗的乳腺癌患者心脏毒性的发生和影响因素分析[J]. *中南药学*, 2024, 22(4):1087-1090. DOI:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.041.
- [26] 吴玉婷,陈颖,朱小丽,等. 表柔比星化疗的乳腺癌患者心脏毒性的发生及影响因素的研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2020, 17(5):292-294,309. DOI:10.3969/j.issn.1672-8157.2020.05.002.

(收稿日期:2024-08-28)