

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 07. 001

肿瘤防治专题

血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系

毕昕 牛中喜 闫睿 岳泓旭 张志敏

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81802292)

作者单位: 100039 北京 解放军总医院第三医学中心胸外科

通信作者: 张志敏 E-mail: 774022337@ qq. com



【摘要】目的 探讨血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征及预后的关系。方法 选择 2017 年 12 月—2020 年 12 月解放军总医院第三医学中心胸外科诊治食管癌患者 105 例作为食管癌组,随访 3 年根据患者生存情况分为存活亚组 80 例和死亡亚组 25 例;另选择医院同期健康体检者 105 例作为健康对照组。采取 qRT-PCR 法检测血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达;绘制 Kaplan-Meier 曲线分析血清 miR-183-3p、miR-495-3p 与食管癌患者预后的关系;ROC 曲线分析血清 miR-183-3p、miR-495-3p 对食管癌患者预后的预测价值;Cox 风险回归模型分析影响食管癌患者预后的因素。结果 食管癌组血清 miR-183-3p 表达高于健康对照组,血清 miR-495-3p 表达低于健康对照组($t/P=8.760/ <0.001$ 、 $4.054/ <0.001$);死亡亚组血清 miR-183-3p 表达高于存活亚组,血清 miR-495-3p 表达低于存活亚组($t/P=3.655/ <0.001$ 、 $4.210/ <0.001$);miR-183-3p 高表达患者低分化程度、AJCC 临床Ⅲ~Ⅳ期比例高于 miR-183-3p 低表达患者,差异均有统计学意义($\chi^2/P=10.680/0.001$ 、 $4.246/0.039$);miR-495-3p 高表达患者中高分化程度、AJCC 临床Ⅰ~Ⅱ期比例高于 miR-495-3p 低表达患者,差异均有统计学意义($\chi^2/P=5.341/0.021$ 、 $9.320/0.002$)。miR-183-3p 高表达患者 3 年生存率(67.92%) 低于 miR-183-3p 低表达患者(84.62%),miR-495-3p 低表达患者 3 年生存率(64.81%) 低于 miR-495-3p 高表达患者(88.24%) ($\chi^2/P=5.279/0.022$ 、 $9.351/0.002$)。血清 miR-183-3p、miR-495-3p 及二者联合预测食管癌患者预后的 AUC 分别为 0.763、0.737、0.864,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.564/0.010$ 、 $2.011/0.043$)。低分化、AJCC 临床分期Ⅲ~Ⅳ期、miR-183-3p 高表达、miR-495-3p 低表达为影响食管癌患者预后的危险因素 [$HR(95\% CI)=6.628(2.278 \sim 19.288)$ 、 $5.803(2.261 \sim 14.897)$ 、 $5.130(2.187 \sim 12.034)$ 、 $6.152(1.951 \sim 19.401)$]。结论 食管癌患者血清 miR-183-3p 呈高表达,miR-495-3p 呈低表达,二者表达与患者肿瘤分化程度和 AJCC 临床分期有关,且可作为预测预后的生物指标。

【关键词】 食管癌;微小 RNA-183-3p;微小 RNA-495-3p;临床病理特征;预后

【中图分类号】 R735.1

【文献标识码】 A

Relationship between serum miR-183-3p and miR-495-3p expression with clinical pathological characteristics and prognosis of esophageal cancer patients Bi Xin , Niu Zhongxi , Yan Rui , Yue Hongxu , Zhang Zhimin. Department of Thoracic Surgery , The Third Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army , Beijing 100039 , China
Funding program: National Natural Science Foundation of China (81802292)

Corresponding author: Zhang Zhimin E-mail: 774022337@ qq. com

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between serum miR-183-3p and miR-495-3p expression and clinical pathological characteristics and prognosis of esophageal cancer patients. **Methods** A total of 105 patients with esophageal cancer admitted to The Third Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army from December 2017 to December 2020 as the esophageal cancer group , and another 105 healthy individuals who underwent physical examinations as the control group. The qRT-PCR method was applied to detect the expression of serum miR-183-3p and miR-495-3p. Kaplan-Meier curve was plotted to analyze the relationship between miR-183-3p , miR-495-3p and the prognosis of esophageal patients. ROC was applied to analyze the predictive value of miR-183-3p and miR-495-3p for the prognosis of esophageal cancer patients. COX risk regression model was applied to analyze the factors affecting the prognosis of esophageal cancer patients. **Results** The expression level of miR-183-3p in the esophageal cancer group was higher than that in the control group , while the expression level of miR-495-3p was lower than that in the control group ($t=8.760$, 4.054 , $P<0.001$) . The expression

of serum miR-183-3p in the death group was higher than that in the survival group, while the expression of serum miR-495-3p was lower than that in the survival group ($t=3.655, 4.210, P<0.001$). Patients with high expression of miR-183-3p had an increased degree of low differentiation and the proportion of clinical stage III-IV of AJCC, while patients with low expression of miR-183-3p had an increased degree of middle and high differentiation and the proportion of clinical stage I-II of AJCC, and the differences were statistically significant ($\chi^2=10.680, P=0.001; \chi^2=4.246, P=0.001$). Patients with high expression of miR-495-3p had an increased degree of middle and high differentiation and the proportion of clinical stage I-II of AJCC, while patients with low expression of miR-495-3p had an increased degree of low differentiation and the proportion of clinical stage III-IV of AJCC, and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.341, P=0.021; \chi^2=9.320, P=0.002$). The 3-year survival rate of patients with high expression of miR-183-3p (67.92%) was lower than that of patients with low expression of miR-183-3p (84.62%) ($\chi^2=5.279, P=0.022$), and the 3-year survival rate of patients with low expression of miR-495-3p (64.81%) was lower than that of patients with high expression of miR-495-3p (88.24%) ($\chi^2=9.351, P=0.002$). The AUC of serum miR-183-3p, miR-495-3p and miR-495-3p in predicting prognosis of patients with esophageal cancer were 0.763, 0.737 and 0.864, respectively, and the AUC of combined was superior to that of their individual predictive efficacy ($Z=2.564, 2.011, P=0.010, 0.043$). Low differentiation, AJCC clinical stage III-IV, high expression of miR-183-3p, and low expression of miR-495-3p were risk factors affecting the prognosis of esophageal cancer patients [$HR(95\% CI)=6.628(2.278-19.288), 5.803(2.261-14.897), 5.130(2.187-12.034), 6.152(1.951-19.401)$].

Conclusion Serum miR-183-3p is highly expressed and miR-495-3p is low in esophageal cancer patients. The expression of miR-183-3p and miR-495-3p is related to the degree of tumor differentiation and clinical stage of AJCC in patients, and can be used as biological indicators to predict prognosis.

【Key words】 Esophageal cancer; MicroRNA-183-3p; MicroRNA-495-3p; Clinical pathological features; Prognosis

食管癌是全球癌症死亡的主要原因,包括食管鳞状细胞癌和食管腺癌 2 种主要的病理类型。尽管食管癌的诊断和治疗有所改善,但存活率仍低于 25%^[1]。因此,迫切需要更有效的食管癌特异性预后生物标志物来设计有效的治疗方案。miRNA 与多种生物过程有关,参与包括食管癌在内的多种肿瘤进展。miR-183-3p 属于 miR-183 簇,miR-183 在食管癌、结直肠癌等胃肠道恶性肿瘤中过表达,促进癌细胞增殖和转移,同时参与抑制细胞凋亡^[2]。miR-495-3p 能够与癌症相关过程(如细胞生长、迁移、细胞凋亡和血管生成)的几个关键调节因子相互作用,表明其具有作为恶性肿瘤重要调节因子的潜力^[3]。既往研究表明,miR-495-3p 在胃癌、结直肠癌等胃肠道恶性肿瘤中低表达,促进癌细胞的增殖和迁移^[4-5]。然而,miR-183-3p、miR-495-3p 在食管癌中的作用在很大程度上仍然未知,因此本研究通过检测 miR-183-3p、miR-495-3p 在食管癌患者血清中的表达,分析二者与患者临床病理特征和预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 12 月—2020 年 12 月解放军总医院第三医学中心胸外科诊治食管癌患者 105 例作为食管癌组,另选择医院同期健康体检者 105 例作为健康对照组。食管癌组男 59 例,女 46 例,年龄(59.60 ± 7.29)岁;BMI(24.06 ± 2.16) kg/m²;肿瘤类型:鳞癌 79 例,腺癌 26 例;美国癌症联合委员会

(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 临床分期: I~II 期 56 例, III~IV 期 49 例;分化程度:低分化 45 例,中高分化 60 例。健康对照组男 54 例,女 51 例,年龄(60.50 ± 6.96)岁;BMI(23.84 ± 2.08) kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经获得医院伦理委员会批准(201711032),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经病理检查确诊为食管癌; ②为首次患病; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①入组前已接受食管癌相关治疗; ②合并其他恶性肿瘤; ③预计生存期 < 3 个月; ④存在凝血功能障碍; ⑤合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍; ⑥合并传染性、感染性疾病; ⑦精神意识异常。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 miR-183-3p 和 miR-495-3p 表达检测: 患者于入院第 2 天晨、健康对照组于体检当日采取其空腹肘静脉血 3 ml,使用 Trizol 试剂(货号 X2372,重庆英茂盛业生物科技有限公司)分离提取血清总 RNA,并测定其浓度和纯度;取 RNA 1 μ l 稀释至同一浓度,按逆转录试剂盒(货号 RQ-TZ2211,深圳瑞清生物信息科技有限公司)操作步骤逆转录合成 cDNA, -80℃ 冰箱保存,避免反复冻融。使用 qRT-PCR 试剂盒(货号 ZY131042,上海泽叶生物科技有限公司)进行扩增与定量检测。PCR 反应体系: 2 $\times$ miR qPCR Mix(标记有 Sybr Green) 10 μ l,上下游引物各 1 μ l, cDNA 1 μ l 和

双蒸水 7 μ l; 反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min、95 $^{\circ}$ C 变性 30 s、60 $^{\circ}$ C 退火 30 s、74 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 共计 40 个循环。以 U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-183-3p、miR-495-3p 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 miR-183-3p 和 miR-495-3p 引物序列

Tab. 1 primer sequences for miR-183-3p and miR-495-3p			
项 目	上游引物		下游引物
miR-183-3p	5'-CUCCCACATGCAGGG-3'		5'-GTGCAGGTCGAG-GT-3'
miR-495-3p	5'-AAACAAACAUGGUGCAGU-UCUU-3'		5'-GAAGUGCACCAUG-UUUGUUUUU-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'		5'-AACGCTTCACGAAT-TTGCCT-3'

1.3.2 随访: 术后以电话短信或门诊复查的形式对所有食管癌患者随访 3 年, 直到患者死亡或 2023 年 12 月随访结束, 无失访。根据患者生存情况分为存活亚组 80 例与死亡亚组 25 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用频数或率(%)表示, 比较行 χ^2 检验; 绘制 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-183-3p、miR-495-3p 与食管癌患者预后的关系; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-183-3p、miR-495-3p 对食管癌患者预后的预测价值; Cox 风险回归模型分析影响食管癌患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达比较 食管癌组血清 miR-183-3p 表达高于健康对照组, 血清 miR-495-3p 表达低于健康对照组($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 健康对照组与食管癌组血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum miR-183-3p and miR-495-3p expression between healthy control group and esophageal cancer group

组 别	例数	miR-183-3p	miR-495-3p
健康对照组	105	1.01 $\pm$ 0.28	1.00 $\pm$ 0.26
食管癌组	105	1.38 $\pm$ 0.33	0.86 $\pm$ 0.24
t 值		8.760	4.054
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组食管癌患者血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达比较 死亡亚组血清 miR-183-3p 表达高于存活

亚组, 血清 miR-495-3p 表达低于存活亚组($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 存活亚组与死亡亚组血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum miR-183-3p and miR-495-3p expression between survival and death subgroups

组 别	例数	miR-183-3p	miR-495-3p
存活亚组	80	1.32 $\pm$ 0.29	0.91 $\pm$ 0.22
死亡亚组	25	1.58 $\pm$ 0.37	0.70 $\pm$ 0.21
t 值		3.655	4.210
P 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征的关系 根据食管癌患者血清 miR-183-3p、miR-495-3p 均值分为 miR-183-3p 高表达(≥ 1.38)和 miR-183-3p 低表达(< 1.38)、miR-495-3p 高表达(≥ 0.86)和 miR-495-3p 低表达(< 0.86)。miR-183-3p、miR-495-3p 高、低表达患者的性别、年龄、肿瘤类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$), miR-183-3p 高表达患者低分化程度、AJCC 临床 III ~ IV 期比例高于 miR-183-3p 低表达患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); miR-495-3p 高表达患者中高分化程度、AJCC 临床 I ~ II 期比例高于 miR-495-3p 低表达, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 食管癌患者血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与预后的关系 Kaplan-Meier 生存曲线显示, miR-183-3p 高表达患者 3 年生存率(67.92% 36/53) 低于 miR-183-3p 低表达患者(84.62% 44/52) ($\chi^2 = 5.279$, $P = 0.022$); miR-495-3p 低表达患者的 3 年生存率(64.81% 35/54) 低于 miR-495-3p 高表达患者(88.24% 45/51) ($\chi^2 = 9.351$, $P = 0.002$), 见图 1。

2.5 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达对食管癌患者预后的预测价值 绘制血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达对食管癌患者预后预测价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC) 结果显示: 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 及二者联合预测食管癌患者预后的 AUC 分别为 0.763、0.737、0.864, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 2.564/0.010$ 、 $2.011/0.043$), 见表 5、图 2。

2.6 Cox 分析食管癌患者预后的影响因素 以食管癌患者预后为因变量(死亡 = 1, 存活 = 0), 以分化程度(低分化 = 1, 中高分化 = 0)、AJCC 临床分期(I ~ II 期 = 0, III ~ IV 期 = 1)、miR-183-3p(高表达 = 1, 低表达 = 0)、miR-495-3p(低表达 = 1, 高表达 = 0) 为自变

表 4 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者临床病理特征的关系 [例(%)]

Tab. 4 Relationship between serum miR-183-3p ,miR-495-3p expression and clinical pathological characteristics of esophageal cancer patients

项 目	例数	miR-183-3p		χ^2 值	P 值	miR-495-3p		χ^2 值	P 值
		高表达(n =53)	低表达(n =52)			高表达(n =51)	低表达(n =54)		
性别	男	59	28(47. 46)	0. 491	0. 484	31(52. 54)	28(47. 46)	0. 850	0. 357
	女	46	25(54. 35)			20(43. 48)	26(56. 52)		
年龄(岁)	< 60	55	24(43. 64)	2. 162	0. 141	29(52. 73)	26(47. 27)	0. 799	0. 372
	≥60	50	29(58. 00)			22(44. 00)	28(56. 00)		
肿瘤类型	鳞癌	79	43(54. 43)	1. 996	0. 158	36(45. 57)	43(54. 43)	1. 151	0. 283
	腺癌	26	10(38. 46)			15(57. 69)	11(42. 31)		
分化程度	低分化	45	31(68. 89)	10. 680	0. 001	16(35. 56)	29(64. 44)	5. 341	0. 021
	中高分化	60	22(36. 67)			35(58. 33)	25(41. 67)		
AJCC 临床分期	I ~ II 期	56	23(41. 07)	4. 246	0. 039	35(62. 50)	21(37. 50)	9. 320	0. 002
	III ~ IV 期	49	30(61. 22)			16(32. 65)	33(67. 35)		

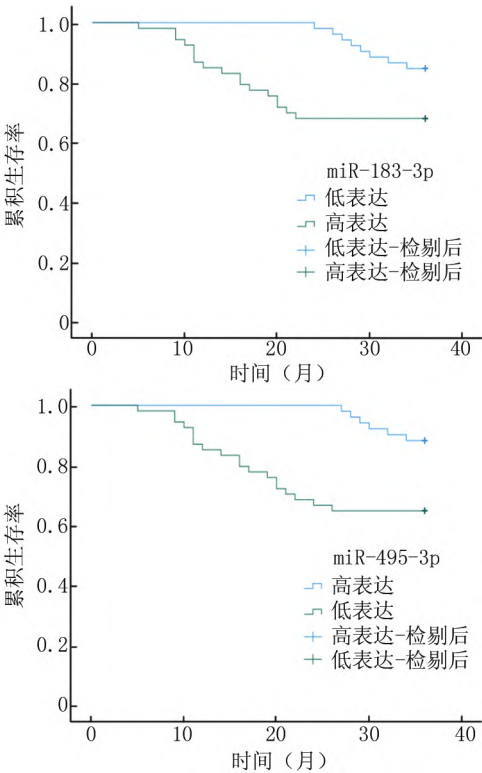


图 1 食管癌患者血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与预后的关系

Fig. 1 Relationship between serum miR-183-3p and miR-495-3p expression and prognosis in patients with esophageal cancer

表 5 血清 miR-183-3p、miR-495-3p 对食管癌患者预后的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum miR-183-3p and miR-495-3p for the prognosis of esophageal cancer patients

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-183-3p	1. 49	0. 763	0. 670 ~ 0. 841	0. 680	0. 825	0. 505
miR-495-3p	0. 75	0. 737	0. 642 ~ 0. 818	0. 720	0. 850	0. 570
二者联合		0. 864	0. 783 ~ 0. 923	0. 840	0. 800	0. 640

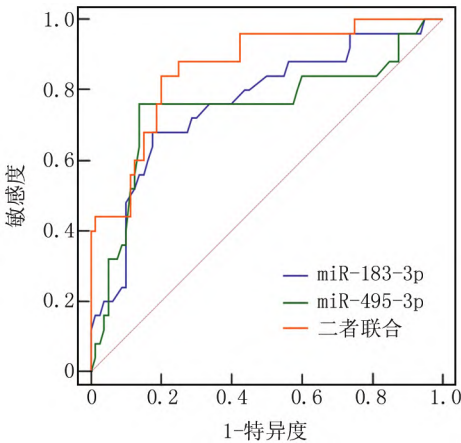


图 2 miR-183-3p、miR-495-3p 对食管癌患者预后的预测价值

Fig. 2 The predictive value of miR-183-3p and miR-495-3p for the prognosis of esophageal cancer patients

量纳入 Cox 风险回归模型。结果显示 ,低分化、AJCC 临床分期 III ~ IV 期、miR-183-3p 高表达、miR-495-3p 低表达为影响食管癌患者预后的危险因素 ($P < 0. 01$) ,见表 6。

表 6 Cox 分析食管癌患者预后的影响因素

Tab. 6 Cox analysis of prognostic factors in patients with esophageal cancer

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR(95% CI)
分化程度低	1. 891	0. 545	12. 043	0. 001	6. 628(2. 278 ~ 19. 288)
临床 III ~ IV 期	1. 758	0. 481	13. 364	< 0. 001	5. 803(2. 261 ~ 14. 897)
miR-183-3p 高	1. 635	0. 435	14. 129	< 0. 001	5. 130(2. 187 ~ 12. 034)
miR-495-3p 低	1. 817	0. 586	9. 612	0. 002	6. 152(1. 951 ~ 19. 401)

3 讨 论

癌症干细胞(也称为肿瘤起始细胞) 与许多组织的治疗耐药性和癌症复发有关 ,这些癌症干细胞可以在肿瘤发生的组织和循环系统中检测到。重要的是 ,

循环的癌症干细胞为非侵入性诊断提供了一个窗口。在食管鳞状细胞癌和食管腺癌中,已鉴定出多个癌症干细胞群体的细胞表面标志物,包括蛋白质、lncRNA 和 miRNA^[6]。由于 miRNA 对各种信号转导基因产生影响,被认为是病理生理学的关键调节因子,一些 miRNA 已被建议作为可能的预后和诊断生物标志物。

miR-183-3p 属于 miR-183 家族,miR-183 家族是一个保守的多顺反子 miRNA 簇,位于染色体 7q32.2 位置,通常在肿瘤中过表达^[7]。miR-183 被发现通过下调 ABI 家族成员 3 结合蛋白参与食管鳞状细胞癌的发病机制,下调 miR-183 可显著降低食管鳞状细胞癌肿瘤细胞的侵袭和迁移^[8-9]。实验证明,miR-183-3p 在胃癌组织中高表达,与胃癌的进展有关^[10]。但很少有研究关注食管癌中的 miR-183-3p。有研究发现,miR-183-3p 在食管癌组织中表达下调,lncRNA ELFN1-AS1 通过海绵 miR-183-3p 作为竞争性内源性 RNA 促进 GFPT1 表达,从而促进食管癌的进展^[11]。本研究结果显示,食管癌患者血清 miR-183-3p 表达较高,提示 miR-183-3p 表达上调与食管癌的发生有关。但本研究中 miR-183-3p 表达变化与上述研究结果相矛盾,推测可能是由于本研究检测的是 miR-183-3p 在食管癌患者血清中的表达,可能与其在肿瘤组织中的表达有差异,其具体原因和作用机制还需深入研究。进一步研究发现,食管癌死亡患者血清 miR-183-3p 表达高于存活患者,且 miR-183-3p 高表达患者生存率低于低表达患者,miR-183-3p 高表达为食管癌患者预后的危险因素,提示 miR-183-3p 异常表达与食管癌患者预后相关,可能是由于 miR-183-3p 过表达促进食管癌细胞侵袭和迁移,促进食管癌恶性进展,增加预后不良的风险。

miR-495-3p 属于 miR-495 家族,以往研究表明 miR-495 在食管癌组织中表达降低,miR-495 通过靶向 ATP7A 基因表达抑制食管癌细胞的顺铂耐药和血管生成^[12]。研究表明,miR-495-3p 在结直肠癌、胃癌、胰腺癌、肺癌等癌症中的表达水平下降,表明 miR-495-3p 可能是癌症发病机制中的肿瘤抑制因子,并通过调节与癌症相关的信号通路(如血管生成、迁移、侵袭、细胞周期、增殖、活力和细胞凋亡)来影响癌症^[13-14]。有研究发现,miR-495-3p 在食管癌组织和细胞系中表达下降,受 FAM83A-AS1 负调控刺激食管癌迁移,miR-495-3p 的过表达部分消除了 FAM83A-AS1 对食管癌迁移潜力的调节作用^[15]。本研究结果发现,食管癌患者血清 miR-495-3p 表达低于健康体检者,与上述研究结果一致,提示 miR-495-3p 表达下降与食管癌的

发病有关,结合以往研究结果推测食管癌患者血清 miR-495-3p 表达下降,受 FAM83A-AS1 负调控刺激食管癌迁移,miR-495-3p 过表达可能抑制食管癌细胞迁移和侵袭。另外,miR-495-3p 在结直肠癌组织中表达降低,促进血管生成以及化疗耐药,与结直肠癌患者预后不良有关^[16]。本研究发现,死亡亚组血清 miR-495-3p 表达低于存活亚组,miR-495-3p 低表达患者生存率低于高表达患者,miR-495-3p 低表达为食管癌患者预后的危险因素,提示 miR-495-3p 表达下调与食管癌患者预后不良有关。分析其原因,可能是 miR-495-3p 表达降低增加癌细胞活力和促进细胞增殖,并促进化疗耐药,导致预后不良。

本研究还发现,血清 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者肿瘤分化程度、AJCC 临床分期有关,提示 miR-183-3p、miR-495-3p 参与食管癌的发展,同时也表明二者可用于评估食管癌病情进展,可能是由于二者表达异常与食管癌细胞的增殖、迁移和侵袭有关。为了进一步明确 miR-183-3p、miR-495-3p 表达与食管癌患者预后的关系,本研究通过 ROC 曲线分析了二者对食管癌患者预后的预测价值。血清 miR-183-3p、miR-495-3p 联合检测预测食管癌患者预后的 AUC 大于单一指标预测的 AUC,提示二者联合检测可用于辅助评估食管癌患者的预后。此外,肿瘤低分化、AJCC 临床分期 III ~ IV 期是食管癌患者预后不良的危险因素,与以往的研究结果一致^[17-19],表明在评估食管癌患者预后时需注意患者的肿瘤分化程度和临床分期。

综上所述,食管癌患者血清 miR-183-3p 呈高表达,miR-495-3p 呈低表达,二者表达与患者肿瘤分化程度和 AJCC 临床分期有关,且可作为预后预测的生物指标。但本研究纳入样本量较小,且未分析 miR-183-3p、miR-495-3p 在食管癌组织中的表达,后续需扩大样本量进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

毕昕:研究思路构思、课题设计及论文撰写;牛中喜:分析试验数据,论文修改;闫睿:统计学分析;岳泓旭:试验数据收集;张志敏:提出试验方案,试验数据整理,论文审核

参考文献

- [1] Yang X, Tang Z, Li J, et al. Esophagus cancer and essential trace elements[J]. Front Public Health, 2022, 10(1): 1-6. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1038153.
- [2] Zheng Y, Sukocheva O, Tse E, et al. MicroRNA-183 cluster: A promising biomarker and therapeutic target in gastrointestinal malignancies[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(12): 6147-6175.

- [3] Alves LF ,Geraldo MV. MiR-495-3p regulates cell migration and invasion in papillary thyroid carcinoma [J]. *Front Oncol* ,2023 ,13 (1) : 1-11. DOI: 10. 3389/fonc. 2023. 1039654.
- [4] 潘攀 ,顾永娟 ,徐丽贤 ,等. LINC00467 靶向 miR-495-3p 对胃癌细胞 HGC-27 增殖迁移的影响[J]. *中国现代普通外科进展* ,2023 ,26(4) : 258-262. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-9905. 2023. 04. 002.
- [5] 张洁玲 ,郑惠芬 ,李凯 ,等. miR-495-3p 在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *皖南医学院学报* ,2022 ,41 (5) : 423-427. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2022. 05. 005.
- [6] Liu K ,Zhao T ,Wang J ,et al. Etiology ,cancer stem cells and potential diagnostic biomarkers for esophageal cancer [J]. *Cancer Lett* ,2019 ,458(1) : 21-28. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2019. 05. 018.
- [7] Li S ,Meng W ,Guo Z ,et al. The miR-183 cluster: Biogenesis ,functions and cell communication via exosomes in cancer [J]. *Cells* ,2023 ,12(9) : 1315-1332. DOI: 10. 3390/cells12091315.
- [8] Cai H ,Li Y ,Qin D ,et al. The depletion of ABI3BP by MicroRNA-183 promotes the development of esophageal carcinoma [J]. *Mediators Inflamm* ,2020 ,2020(1) : 1-8. DOI: 10. 1155/2020/3420946.
- [9] Xu X ,Zheng L ,Hang N ,et al. The transcription factor c-Jun regulates Smad4 expression by upregulating pre-miR-183 expression to promote invasion and metastasis of esophageal squamous cell carcinomas [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* ,2020 ,56(7) : 550-558. DOI: 10. 1007/s11626-020-00499-6.
- [10] Liang LC ,Liu LQ ,Liu L ,et al. Long non-coding RNA BX357664 inhibits gastric cancer progression by sponging miR-183a-3p to regulate the PTEN expression and PI3K/AKT pathway [J]. *Food Chem Toxicol* ,2021 ,150(1) : 1-9. DOI: 10. 1016/j. fct. 2021. 112069.
- [11] Zhang C ,Lian H ,Xie L ,et al. LncRNA ELFN1-AS1 promotes esophageal cancer progression by up-regulating GFPT1 via sponging miR-183-3p [J]. *Biol Chem* ,2020 ,401(9) : 1053-1061. DOI: 10. 1515/hsz-2019-0430.
- [12] Li Z ,Li S ,Wen Y ,et al. MiR-495 inhibits cisplatin resistance and angiogenesis in esophageal cancer by targeting ATP7A [J]. *Technol Cancer Res Treat* ,2021 ,20 (1) : 1-12. DOI: 10. 1177/15330338211039127.
- [13] Huldani H ,Alshahrani SH ,Almajidi YQ ,et al. miR-495-3p as a promising tumor suppressor in human cancers [J]. *Pathol Res Pract* ,2023 ,248(1) : 1-11. DOI: 10. 1016/j. prp. 2023. 154610.
- [14] Yuan X ,Yang T ,Xu Y ,et al. SNHG10 promotes cell proliferation and migration in gastric cancer by targeting miR-495-3p/CTNNB1 axis [J]. *Dig Dis Sci* ,2021 ,66 (8) : 2627-2636. DOI: 10. 1007/s10620-020-06576-w.
- [15] Huang GM ,Zang HL ,Geng YX ,et al. LncRNA FAM83A-AS1 aggravates the malignant development of esophageal cancer by binding to miR-495-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* ,2020 ,24(18) : 9408-9415. DOI: 10. 26355/eurev_202009_23024.
- [16] Zhang L ,Wu H ,Zhang Y ,et al. Induction of lncRNA NORAD accounts for hypoxia-induced chemoresistance and vasculogenic mimicry in colorectal cancer by sponging the miR-495-3p/ hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) [J]. *Bioengineered* ,2022 ,13 (1) : 950-962. DOI: 10. 1080/21655979. 2021.
- [17] 吴媛媛 ,张剑辉 ,杜娟 ,等. 不同剂量放疗联合化疗对中外晚期食管癌患者循环肿瘤细胞及 3 年生存率的影响[J]. *临床误诊误治* ,2022 ,35 (7) : 51-54. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2022. 07. 013.
- [18] 张越 ,罗洪 ,杜敏 ,等. C 反应蛋白/白蛋白比值与食管癌微转移及术后复发的关系[J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21(6) : 561-565. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 002.
- [19] 赵小涵 ,盖春月 ,王鹤松 ,等. 食管癌组织 ARL5B 表达与临床病理特征的关系及作用机制 [J]. *西安交通大学学报: 医学版* ,2024 ,45(2) : 237-243. DOI: 10. 7652/jdyxb202402010.

(收稿日期: 2024 - 04 - 17)

作者 • 编者 • 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来 ,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化 ,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷 ,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读 ,可为国内同行提供相关参考证据 ,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践 ,有利于规范临床诊疗活动 ,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目 ,邀请相关专家组织了一系列专栏文章 ,收到良好的效果 ,文章获得较高的下载率和引用率。2024 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿 ,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读 ,其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等 ,字数 4 000 ~ 6 000 字。稿件一经专家审定 ,即可在《疑难病杂志》当期发表 ,稿酬从优 ,欢迎踊跃投稿。

投稿邮箱: ynbzz@ 163. com ,联系电话: (0311) 85901735