

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.005

消化系统肿瘤专题

# 肿瘤组织 miR-199a 联合 SNAI1 检测在结直肠癌病情及预后评估中的价值

卞尧刚, 沈叶, 张强, 魏军, 唐斌, 时慧森



基金项目: 上海市卫生健康委员会科研项目(202140163)

作者单位: 201400 上海市奉贤区中心医院普外科

通信作者: 张强, E-mail: bmw1982zq@126.com

**【摘要】** 目的 研究肿瘤组织 miR-199a 联合 Snail 家族转录抑制因子 1(SNAI1) 检测在结直肠癌(CRC) 病情及预后评估中的价值。方法 选择 2018 年 12 月—2022 年 12 月上海市奉贤区中心医院普外科诊治的 CRC 患者 94 例为 CRC 组, 结直肠良性疾病患者 51 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测 2 组 miR-199a、SNAI1 表达; Spearman 秩相关分析 CRC 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达与 CRC 患者临床病理特征的相关性; Kaplan-Meier 生存模型分析 miR-199a、SNAI1 表达对 CRC 患者生存预后的影响; 多因素 Cox 回归模型分析 CRC 患者预后的影响因素。结果 CRC 组患者肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 相对表达量高于对照组( $t/P = 15.129 / <0.001, 12.476 / <0.001$ ); 组织学分级 3 级、T 分期 T3~4 期、淋巴结转移 N2 期、有远处转移、TNM 分期 III~IV 期的 CRC 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达高于组织学分级 1~2 级、T 分期 T1~2 期、淋巴结转移 N0~1 期、无远处转移、TNM 分期 I~II 期(miR-199a;  $t/P = 2.002 / 0.048, 2.095 / 0.039, 1.995 / 0.049, 2.003 / 0.048, 2.933 / 0.004$ ; SNAI1;  $t/P = 2.595 / 0.011, 3.634 / <0.001, 3.871 / <0.001, 4.975 / <0.001, 7.077 / <0.001$ ); CRC 患者肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达与组织学分级、T 分期、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期呈正相关(miR-199a;  $r/P = 0.643 / 0.038, 0.699 / 0.012, 0.612 / 0.015, 0.679 / 0.011, 0.654 / 0.019$ ; SNAI1;  $r/P = 0.611 / 0.043, 0.637 / 0.026, 0.644 / 0.017, 0.656 / 0.009, 0.671 / 0.004$ ); miR-199a  $\geq 1.68$  且 SNAI1  $\geq 0.96$  的 CRC 患者中位生存期显著低于 miR-199a  $< 1.68$  或 SNAI1  $< 0.96$  患者(Log Rank  $\chi^2 = 19.141, P < 0.05$ )。miR-199a  $\geq 1.68$  且 SNAI1  $\geq 0.96$  的 CRC 患者生存率显著低于 miR-199a  $< 1.68$  或 SNAI1  $< 0.96$  患者( $\chi^2 = 9.435, P < 0.001$ )。组织学分级 3 级、T 分期 T3~4 期、淋巴结转移 N2 期、有远处转移、TNM 分期 III~IV 期、miR-199a 升高、SNAI1 升高为 CRC 患者预后不良的独立危险因素[HR(95% CI) = 1.842(1.278~2.407)、2.004(1.129~2.879)、2.502(1.114~3.891)、3.105(1.077~5.133)、2.779(1.092~4.465)、4.586(1.566~7.607)、4.315(1.431~7.198)]。结论 CRC 患者肿瘤组织 miR-199a 和 SNAI1 表达显著升高, 与临床病理特征、预后及生存期相关, 可为结直肠癌病情及预后评估提供基因水平的证据。

**【关键词】** 结直肠癌; miR-199a; Snail 家族转录抑制因子 1; 预后; 临床价值**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

## The value of tumor tissue miR-199a combined with SNAI1 detection in colorectal cancer disease and prognosis assessment

Bian Yaogang, Shen Ye, Zhang Qiang, Wei Jun, Tang Bin, Shi Huisen. Department of General Surgery, Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

Funding program: Shanghai Municipal Health Commission Research Project (202140163)

Corresponding author: Zhang Qiang, E-mail: bmw1982zq@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of miR-199a combined with SNAI1 detection in tumor tissues in the evaluation of colorectal cancer(CRC) disease and prognosis. **Methods** A total of 94 patients with CRC who were treated in the Department of General Surgery of Fengxian District Central Hospital, Shanghai from December 2018 to December 2022 were selected as the CRC group and 51 patients with benign colorectal diseases were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect the expression of miR-199a and SNAI1 in the two groups. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression of miR-199a and SNAI1 in CRC tumor tissues and the clinical pathological characteristics of CRC patients. Kaplan-Meier survival model was used to analyze the effect of miR-199a and SNAI1 expression on the survival and prognosis of CRC patients. Multivariate Cox regression model was used to analyze the influencing factors of CRC patients' prognosis. **Results** The relative expression levels of miR-199a

and SNAIL in tumor tissues of CRC group were higher than those in control group ( $t/P = 15.129 / < 0.001, 12.476 / < 0.001$ ). The expression levels of miR-199a and SNAIL in tumor tissues of CRC patients with histological grade 3, T stage T3-T4, lymph node metastasis N2, distant metastasis, and TNM stage III-IV were higher than those with histological grade 1-2, T stage T1-T2, lymph node metastasis N0-N1, no distant metastasis, and TNM stage I - II (miR-199a:  $t/P = 2.002/0.048, 2.095/0.039, 1.995/0.049, 2.003/0.048, 2.933/0.004$ ; SNAIL:  $t/P = 2.595/0.011, 3.634 / < 0.001, 3.871 / < 0.001, 4.975 / < 0.001, 7.077 / < 0.001$ ); The miR-199a and SNAIL expressions in tumor tissues of CRC patients were positively correlated with histological grade, T stage, lymph node metastasis, distant metastasis, and TNM stage (miR-199a:  $r/P = 0.643/0.038, 0.699/0.012, 0.612/0.015, 0.679/0.011, 0.654/0.019$ ; SNAIL:  $r/P = 0.611/0.043, 0.637/0.026, 0.644/0.017, 0.656/0.009, 0.671/0.004$ ); The median survival of CRC patients with miR-199a  $\geq 1.68$  and SNAIL  $\geq 0.96$  was significantly lower than that of other patients (miR-199a  $< 1.68$  or SNAIL  $< 0.96$ ) (median survival  $26.48 \pm 3.72$  months vs.  $33.81 \pm 5.59$  months, Log Rank = 19.141,  $P < 0.05$ ). The survival rate of CRC patients with miR-199a  $\geq 1.68$  and SNAIL  $\geq 0.96$  was significantly lower than that of other patients (miR-199a  $< 1.68$  or SNAIL  $< 0.96$ ) (36.25% vs. 51.17%,  $\chi^2 = 9.435, P < 0.001$ ). Histological grade 3, T stage T3 to T4, lymph node metastasis N2, distant metastasis, TNM stage III to IV, elevated miR-199a, and elevated SNAIL were independent risk factors for poor prognosis in CRC patients [HR (95% CI) = 1.842(1.278 - 2.407), 2.004(1.129 - 2.879), 2.502(1.114 - 3.891), 3.105(1.077 - 5.133), 2.779(1.092 - 4.465), 4.586(1.566 - 7.607), 4.315(1.431 - 7.198)].

**Conclusion** The expression of miR-199a and SNAIL in tumor tissues of CRC patients was significantly increased, which was associated with clinicopathological characteristics, prognosis and survival, and could be evidence at the gene level for colorectal cancer disease and prognosis evaluation. The combined detection of the two could significantly improve the clinical value in the evaluation of poor prognosis of colorectal cancer.

**【Key words】** Colorectal cancer; Micro RNA-199a; SNAIL; Prognosis; Clinical value

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 发病率及病死率呈逐年上升趋势, 加上其起病隐匿及确诊时处于进展期, 失去根治性手术机会而导致预后较差, 改善 CRC 诊疗水平为临床亟待解决的重大问题<sup>[1]</sup>。CRC 的发病机制主要与驱动基因表达异常有关, 越来越多的研究证实基因表达异常与其药物敏感性、近远期预后及生存期直接相关, 靶向调控基因表达为 CRC 诊疗中的热点及难点<sup>[2]</sup>。miR-199a 为具有促癌功能的 miRNA, 具有调控肿瘤恶性生物学行为、免疫逃避及微血管生成等多种功能, 研究表明 miR-199a 可通过靶向多个基因调控 CRC 细胞增殖、迁移及侵袭, 在 CRC 诊断及鉴别诊断中具有重要作用<sup>[3]</sup>。Snail 家族转录抑制因子 1 (Snail family transcriptional repressor 1, SNAIL) 具有介导上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 从而参与恶性肿瘤发生、发展及转归的功能<sup>[4]</sup>。研究发现肠上皮 SNAIL 通过增强 EMT 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号促进 CRC 的发生<sup>[5]</sup>。目前 miR-199a、SNAIL 在 CRC 中的表达及其临床价值研究极少, 本研究旨在探讨肿瘤组织 miR-199a 联合 SNAIL 检测在 CRC 病情及预后评估中的价值, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 12 月—2022 年 12 月上海市奉贤区中心医院普外科诊治的 CRC 患者 94 例为 CRC 组和结直肠良性疾病患者 51 例为对照组。2 组患者性别、年龄、家族史、体表面积、东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 (总

分 0 ~ 5 分, 分值越高患者健康状况和对治疗耐受能力越差) 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [KYLL-2018 第(057)号], 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与 CRC 组患者临床资料比较

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

项目	对照组 (n=51)	CRC 组 (n=94)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别 [例 (%) ]	男 30(58.82)	58(61.70)	0.115	0.735
	女 21(41.18)	36(38.30)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.95 $\pm$ 8.36	57.69 $\pm$ 8.21	0.181	0.857
家族史 [例 (%) ]	6(11.76)	10(10.64)	0.043	0.836
体表面积 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	1.92 $\pm$ 0.37	1.94 $\pm$ 0.39	0.302	0.764
ECOG 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	1.29 $\pm$ 0.55	1.94 $\pm$ 0.39	0.216	0.829

1.2 CRC 组病例选择标准 (1) 纳入标准: ①病理组织学检查确诊为 CRC; ②术前影像学检查 (CT、MR、超声肠镜) 或术后病理检查有明确的 TNM 分期 (cTNM 或 pTNM); ③ ECOG 评分 0 ~ 2 分; ④可取得明确结直肠癌病理组织; ⑤临床病理资料完整, 配合随访。(2) 排除标准: ①合并其他良恶性肿瘤、结直肠转移瘤、严重心、脑、肺血管疾病; ②合并神经、精神疾病; ③无法配合本研究及随访患者。

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 miR-199a、SNAIL 相对表达量检测: CRC 组患

者于术中取肿瘤组织,对照组患者经肠镜取活检组织,行实时荧光定量 PCR 反应检测 miR-199a、SNAI1 相对表达量。RNA 提取试剂盒购自北京天根公司,实时荧光定量 PCR 检测试剂购自武汉普健公司,PCR 扩增仪器购自美国 ABI 公司(型号:HT7900)。根据操作说明书提取 2 组患者组织总 RNA 后逆转录为 cDNA。引物序列见表 2。PCR 体系 25  $\mu$ l,扩增条件为:活化 50 $^{\circ}$ C 持续 2 min,95 $^{\circ}$ C 持续 10 min,95 $^{\circ}$ C 持续 15 s,60 $^{\circ}$ C 持续 1 min,95 $^{\circ}$ C 持续 15 s,60 $^{\circ}$ C 持续 15 s,95 $^{\circ}$ C 持续 15 s。以  $\beta$ -actin、U6 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-199a、SNAI1 相对表达量。

表 2 miR-199a 和 SNAI1 引物序列

Tab.2 Primer sequences of miR-199a and SNAI1

基 因	上游引物	下游引物
miR-199a	5'-CCAGTGTTCAGACTAC-C-3'	5'-GAACATGTCTGCGTA-TCTC-3'
SNAI1	5'-TGCCCTCAAGATGCAC-ATCCGA-3'	5'-GGGACAGGAGAAGG-GCTTCTC-3'
$\beta$ -actin	5'-CACCATTGGCAATGAG-CGGTTC-3'	5'-AGGTCTTTGCGGATG-TCCACGT-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-AT-3'	5'-TTTGGCTGTCATCCT-TGCC-3'

1.3.2 随访: CRC 组患者每 6 个月复查随访 1 次,随访时间终点为 2024 年 6 月。复查内容包括影像学检查、肿瘤标志物及生存质量等,根据复查结果评估 CRC 患者预后状况,统计患者生存期及生存率。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad prism 10.0 进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;相关性分析采用 Pearson 秩相关;Kaplan-Meier 生存模型分析 miR-199a、SNAI1 表达对 CRC 患者生存预后的影响;多因素 Cox 回归模型分析 CRC 患者预后的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 2 组 miR-199a、SNAI1 表达比较 CRC 组患者肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 相对表达量高于对照组患者,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

2.2 CRC 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达在不同临床病理特征中的差异比较 组织学分级 3 级、T 分期 T3~4 期、淋巴结转移 N2 期、有远处转移、TNM 分期 III~IV 期的 CRC 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达高于组织学分级 1~2 级、T 分期 T1~2 期、淋巴结转移 N0~N1 期、无远处转移、TNM 分期 I~II 期,差异

有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

2.3 miR-199a、SNAI1 表达与 CRC 患者临床病理特征的相关性 CRC 患者肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达与组织学分级、T 分期、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 3 对照组和 CRC 组患者肿瘤组织 miR-199a、SNAI1 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison of miR-199a and SNAI1 expression in tumor tissues between control group and CRC group patients

组 别	例数	miR-199a	SNAI1
对照组	51	0.76 $\pm$ 0.11	0.47 $\pm$ 0.06
CRC 组	94	1.68 $\pm$ 0.27	0.96 $\pm$ 0.13
$t$ 值		15.129	12.476
$P$ 值		<0.001	<0.001

表 5 miR-199a、SNAI1 表达与 CRC 患者临床病理特征的相关性

Tab.5 Correlation between miR-199a, SNAI1 expression and clinical pathological characteristics of CRC patients

指 标	miR-199a		SNAI1	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
组织学分级	0.643	0.038	0.611	0.043
T 分期	0.699	0.012	0.637	0.026
淋巴结转移数	0.612	0.015	0.644	0.017
远处转移	0.679	0.011	0.656	0.009
TNM 分期	0.654	0.019	0.671	0.004

2.4 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达对 CRC 患者生存预后的影响 miR-199a  $\geq 1.68$  且 SNAI1  $\geq 0.96$  的 CRC 患者中位生存期为(26.48  $\pm$  3.72)月,低于 miR-199a  $< 1.68$  或 SNAI1  $< 0.96$  患者的(33.81  $\pm$  5.59)月(Log Rank  $\chi^2 = 19.141, P < 0.05$ )。随访结束时 miR-199a  $\geq 1.68$  且 SNAI1  $\geq 0.96$  的 CRC 患者生存率显著低于 miR-199a  $< 1.68$  或 SNAI1  $< 0.96$  的患者(36.25% vs. 51.17%,  $\chi^2 = 9.435, P < 0.001$ )。

2.5 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素 以 CRC 患者预后为因变量(预后良好 = 0, 预后不良 = 1),以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:组织学分级 3 级、T 分期 T3~4 期、淋巴结转移 N2 期、有远处转移、TNM 分期 III~IV 期、miR-199a 升高、SNAI1 升高为 CRC 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.01$ ),见表 6。

## 3 讨 论

miR-199a 与多种基因交互作用后激活下游信号通路,在肿瘤细胞恶性生物学行为、免疫逃避耐受、肿瘤相关微血管生成方面扮演关键角色<sup>[6]</sup>。miR-199a

表 4 CRC 肿瘤组织中 miR-199a、SNAI1 表达在不同临床病理特征中差异比较

**Tab. 4** Comparison of differences in miR-199a and SNAI1 expression in CRC tumor tissues with different clinical pathological features

项目	例数	miR-199a	t 值	P 值	SNAI1	t 值	P 值
性别	男	58	1.69 ± 0.29	0.338	0.736	0.95 ± 0.13	0.725
	女	36	1.67 ± 0.26			0.97 ± 0.13	
年龄	≥60 岁	41	1.67 ± 0.28	0.343	0.732	0.97 ± 0.12	0.840
	<60 岁	53	1.69 ± 0.28			0.95 ± 0.11	
肿瘤位置	结肠	62	1.66 ± 0.27	0.517	0.607	0.97 ± 0.14	0.703
	直肠	32	1.69 ± 0.29			0.95 ± 0.11	
病理类型	腺癌	87	1.67 ± 0.26	0.194	0.846	0.94 ± 0.13	0.581
	其他	7	1.69 ± 0.29			0.97 ± 0.15	
组织学分级	1~2 级	69	1.62 ± 0.23	2.002	0.048	0.92 ± 0.11	2.595
	3 级	25	1.73 ± 0.25			0.99 ± 0.13	
T 分期	T1~2 期	40	1.61 ± 0.24	2.095	0.039	0.91 ± 0.12	3.634
	T3~4 期	54	1.72 ± 0.26			1.01 ± 0.14	
淋巴结转移	N0~1 期	27	1.62 ± 0.22	1.995	0.049	0.92 ± 0.11	3.871
	N2 期	67	1.73 ± 0.25			1.03 ± 0.13	
远处转移	无	81	1.59 ± 0.21	2.003	0.048	0.87 ± 0.11	4.975
	有	13	1.72 ± 0.26			1.04 ± 0.14	
TNM 分期	I~II 期	34	1.57 ± 0.23	2.933	0.004	0.84 ± 0.09	7.077
	III~IV 期	60	1.74 ± 0.29			1.04 ± 0.15	

表 6 多因素 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素

**Tab. 6** Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of CRC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
组织学分级 3 级	0.611	0.065	13.035	<0.001	1.842	1.278 ~ 2.407
T 分期 T3~4 期	0.695	0.071	12.256	<0.001	2.004	1.129 ~ 2.879
淋巴结转移 N2 期	0.917	0.088	13.388	<0.001	2.502	1.114 ~ 3.891
有远处转移	1.133	0.104	11.047	<0.001	3.105	1.077 ~ 5.133
TNM 分期 III~IV 期	1.022	0.096	11.925	<0.001	2.779	1.092 ~ 4.465
miR-199a 升高	1.523	0.241	14.479	<0.001	4.586	1.566 ~ 7.607
SNAI1 升高	1.462	0.198	13.162	<0.001	4.315	1.431 ~ 7.198

自身或作为其他基因靶标而参与恶性肿瘤的发生、发展及转归,在整个恶性肿瘤病程中可检测到 miR-199a 表达异常<sup>[7]</sup>。目前的研究证实,miR-199a 在恶性肿瘤中具有促癌基因及抑癌基因双重功能,其表达与肿瘤类型相关且与临床病理特征及生存期等指标相关<sup>[8-9]</sup>。李爱丽等<sup>[10]</sup>检测发现,宫颈癌患者癌组织及血清 miR-199a-5p 表达显著增高,与宫颈癌 FIGO 分期呈正相关,为宫颈癌预后不良的危险因素。Hong 等<sup>[6]</sup>研究发现,miR-199a/b 通过靶向 FZD6 基因促进弥漫型胃癌进展,可作为其预后和诊断的生物标志物。Ren 等<sup>[11]</sup>研究发现 miR-199a-3p 可通过介导 DDR2 基因促进胃癌细胞的干性潜力,从而促进胃癌的进展。Li 等<sup>[12]</sup>证实缺氧肿瘤衍生的外泌体 miR-199a-3p 通过 MAP3K4 基因促进胃癌转移。基于 miR-199a 在胃癌等消化系统肿瘤中的促癌作用,推测 miR-199a 可能在 CRC 中具有促癌基因功能,本研究检测 CRC 患者

肿瘤组织 miR-199a 表达,发现增高的 miR-199a 与临床病理特征、预后及生存期密切相关,表明 miR-199a 与 CRC 发病机制密切相关且具有促癌基因功能,为 CRC 病情及预后评估潜在的生物标志物。

EMT 为上皮细胞获得间充质细胞表型,细胞迁移及侵袭能力增加,可增强肿瘤干细胞特性、抑制细胞凋亡及衰老并促进肿瘤细胞产生免疫逃逸,在恶性肿瘤转移及侵袭、发生远处转移中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。SNAI1 可通过锌指结构域特异性地抑制 CDH1 基因表达,促进 EMT 导致肿瘤细胞侵袭及迁移能力增加而发生转移<sup>[14]</sup>。越来越多的研究发现,SNAI1 在恶性肿瘤中表达上调,与其发病机制及远处转移密切相关,可为病情及预后评估提供客观证据<sup>[15]</sup>。薛俊霞<sup>[16]</sup>研究发现,肠道上皮 SNAI1 可通过降低 EMT 标志物表达,增强 Wnt/β-Catenin 信号通路来促进 CRC 的发生发展。彭炼等<sup>[17]</sup>研究发现,miR-153-5p 通过靶向 SNAI1 介导 CRC 细胞对放疗的抵抗性。李建新<sup>[18]</sup>检测 CRC 患者 SNAI1 表达,发现 CRC SNAI1 基因与远处转移以及 TNM 分期相关,SNAI1 表达增高为 CRC 预后不良的危险因素。本研究中,SNAI1 在 CRC 肿瘤组织中的表达显著增高且与组织学分级、T 分期、淋巴结转移数、远处转移及 TNM 分期呈正相关,进一步发现 SNAI1 为 CRC 预后不良的危险因素,表明 SNAI1 可为 CRC 病情及预后评估提供客观证据。

临床上 CRC 病情及预后评估的指标主要为肿瘤标志物(CEA、CA199)及基于 CT、MR 的影像学 TNM

分期,前者存在预测效能低及影响因素多等缺点,后者主要依赖于检查机器的精度及影像科医生的经验水平,存在普适性差及临床应用价值有限等缺点<sup>[19-20]</sup>。随着 CRC 发病机制的阐明及基因体液检查技术的提高,基因水平的检测因其指数级放大倍增效应在 CRC 中展现出极高的敏感度及特异度,具有取材方便快捷、检测简单及可重复性高等优点,但单个指标在敏感度及特异度方面存在无法兼得的缺点,临床上尝试将多个指标联合检测以提高临床应用价值<sup>[21-22]</sup>。本研究中,miR-199a $\geq 1.68$ 且 SNAI1 $\geq 0.96$ 的 CRC 患者中位生存期及生存率低于其他患者(miR-199a $< 1.68$ 或 SNAI1 $< 0.96$ ),表明 miR-199a 升高、SNAI1 升高的 CRC 患者其预后较差,提示在临床上可通过密切监测 miR-199a、SNAI1 为 CRC 临床诊疗提供客观证据。

综上所述,CRC 患者肿瘤组织 miR-199a 和 SNAI1 表达显著升高,与临床病理特征、生存期及预后存在关联,可为 CRC 病情及预后评估提供基因水平的证据,miR-199a $\geq 1.68$ 、SNAI1 $\geq 0.96$ 为预后不良的危险因素。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

卞尧刚、魏军:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;沈叶、唐斌:统计学分析,资料搜集整理,论文修改;张强、时惠森:分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] Cui W, Guo M, Liu D, et al. Gut microbial metabolite facilitates colorectal cancer development via ferroptosis inhibition[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(1): 124-137. DOI: 10. 1038/s41556-023-01314-6.
- [2] Lo Y. Cell-free DNA for colorectal cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(11): 1047-1050. DOI: 10. 1056/NEJMc2311101.
- [3] Zhao DY, Zhou L, Yin TF, et al. Circulating miR-627-5p and miR-199a-5p are promising diagnostic biomarkers of colorectal neoplasia[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(16): 5165-5184. DOI: 10. 12998/wjcc. v10. i16. 5165.
- [4] Hu Y, Xu R, Ma J, et al. Curcumol enhances cisplatin sensitivity of gastric cancer: Involvement of microRNA-7 and the nuclear factor-kappa B/snail family transcriptional repressor 1 axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11668-11683. DOI: 10. 1080/21655979. 2022. 2070975.
- [5] Qing F, Xue J, Sui L, et al. Intestinal epithelial SNAI1 promotes the occurrence of colorectal cancer by enhancing EMT and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Med Oncol*, 2023, 41(1): 34. DOI: 10. 1007/s12032-023-02253-w.
- [6] Hong SA, Lee S, Park J, et al. miR-199a and miR-199b facilitate diffuse gastric cancer progression by targeting Frizzled-6[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17480. DOI: 10. 1038/s41598-023-44716-0.
- [7] Meng W, Li Y, Chai B, et al. miR-199a: A Tumor suppressor with noncoding RNA network and therapeutic candidate in lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8518. DOI: 10. 3390/ijms23158518.
- [8] Chen J, Hou SF, Tang FJ, et al. HOTAIR/Sp1/miR-199a critically regulates cancer stemness and malignant progression of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 99-111. DOI: 10. 1038/s41388-021-02014-x.
- [9] Phatak P, Tulapurkar ME, Burrows WM, et al. MiR-199a-5p decreases esophageal cancer cell proliferation partially through repression of Jun-B[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(19): 4811. DOI: 10. 3390/cancers15194811.
- [10] 李爱丽, 孙孝贤, 尚睿, 等. miR-199a-5p 在宫颈鳞癌患者癌组织及血清中的表达及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(18): 2218-2222.
- [11] Ren L, Ren Q, Wang J, et al. miR-199a-3p promotes gastric cancer progression by promoting its stemness potential via DDR2 mediation[J]. *Cell Signal*, 2023, 106: 110636. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2023. 110636.
- [12] Li L, Wang L, Yang JL, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-199a-3p promote gastric cancer metastasis via MAP3K4[J]. *J Cancer*, 2023, 14(11): 2161-2172. DOI: 10. 7150/jca. 83909.
- [13] Liu X, Wang X, Yang Q, et al. Th17 cells secrete TWEAK to trigger epithelial-mesenchymal transition and promote colorectal cancer liver metastasis[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(8): 1352-1371. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-23-2123.
- [14] Dong B, Wu Y. Epigenetic regulation and post-translational modifications of SNAI1 in cancer metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11062. DOI: 10. 3390/ijms222011062.
- [15] Zhang X, Luo Y, Cen Y, et al. MACE1 promotes pancreatic cancer metastasis by interacting with the EMT regulator SNAI1[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 923. DOI: 10. 1038/s41419-022-05285-8.
- [16] 薛俊霞. 肠道上皮 Snai1 促进结直肠癌的作用和机制研究[D]. 赣州: 赣南医学院, 2023.
- [17] 彭炼, 田晓彩, 肖胜英, 等. miR-153-5p 靶向 SNAI1 介导结直肠癌细胞的放疗抵抗[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2023, 32(6): 547-553. DOI: 10. 16705/j. cnki. 1004-1850. 2023. 06. 002.
- [18] 李建新. SNAI1 在结直肠癌中的表达及意义[D]. 泸州: 西南医科大学, 2022.
- [19] Barnell EK, Wurtzler EM, La Rocca J, et al. Multitarget stool RNA test for colorectal cancer screening[J]. *JAMA*, 2023, 330(18): 1760-1768. DOI: 10. 1001/jama. 2023. 22231.
- [20] 高艳红, 李华, 赵金来, 等. 多基因表达与结直肠癌患者病理特征对预后的风险模型构建分析[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(9): 938-943. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 09. 010.
- [21] Ruusuvaari P, Valkonen M, Latonen L. Deep learning transforms colorectal cancer biomarker prediction from histopathology images[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1543-1545. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2023. 08. 006.
- [22] Lu Y, Liu Q, Fu B, et al. Label-free MIP-SERS biosensor for sensitive detection of colorectal cancer biomarker[J]. *Talanta*, 2023, 258: 124461. DOI: 10. 1016/j. talanta. 2023. 124461.

(收稿日期: 2024-09-19)