

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.009

论著·临床

食管癌组织 miR-452-5p、SOX7 表达 及与病理参数和预后关系

范华, 易亭伍, 马闻, 杨茜, 田静

基金项目: 四川省科技培育项目(2022JDKP0038)

作者单位: 614000 四川省乐山市人民医院肿瘤血液科

通信作者: 田静, E-mail: 5635452@qq.com

【摘要】 目的 研究食管癌组织中微小 RNA-452-5p(miR-452-5p)及 SRY 盒相关基因 7(SOX7)表达及与临床病理参数及预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月四川省乐山市人民医院肿瘤血液科诊治的食管癌患者 103 例为研究对象。应用实时荧光定量 PCR 检测癌灶及癌旁组织中 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 的表达。Pearson 相关分析 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达的相关性。分析癌组织中 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 的表达与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 分析 miR-452-5p 及 SOX7 mRNA 表达对食管癌患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响食管癌预后的危险因素。结果 癌组织中 miR-452-5p 表达高于癌旁组织($t = 52.041, P < 0.001$), SOX7 mRNA 表达低于癌旁组织($t = 27.111, P < 0.001$)。Pearson 相关分析显示, miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关($r = -0.504, P < 0.001$)。肿瘤Ⅲ期、低分化、伴淋巴结转移癌组织中 miR-452-5p 表达明显高于 I ~ II 期、高中分化、无淋巴结转移者($t = 33.232, 18.003, 35.236, P$ 均 < 0.001), 而 SOX7 mRNA 表达低于肿瘤 I ~ II 期、高中分化及无淋巴结转移患者($t = 21.805, 15.368, 33.543, P$ 均 < 0.001)。miR-452-5p 高表达组患者中位生存时间低于低表达组患者(26.15 vs. 31.22 个月, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$), 3 年总体生存率低于低表达组患者(24.53% vs. 60.00%, $\chi^2 = 5.093, P = 0.024$); SOX7 mRNA 低表达组患者中位生存时间低于高表达组患者(27.47 vs. 32.40 个月, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$), 3 年总体生存率低于高表达组患者(23.53% vs. 59.62%, $\chi^2 = 5.285, P = 0.022$)。肿瘤分期Ⅲ期、分化程度低、伴淋巴结转移、miR-452-5p 高表达是影响食管癌预后的独立危险因素[$HR(95\% CI) = 1.520(1.176 \sim 1.966), 1.405(1.139 \sim 1.733), 1.929(1.229 \sim 3.028), 1.974(1.250 \sim 3.116)$], SOX7 mRNA 高表达为其独立保护因素[$HR(95\% CI) = 0.575(0.397 \sim 0.832)$]。结论 食管癌组织中 miR-452-5p 表达升高, SOX7 mRNA 表达降低, 两者与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关, 是新的食管癌预后相关肿瘤标志物。

【关键词】 食管癌; 微小 RNA-452-5p; SRY 盒相关基因 7; 预后; 相关性**【中图分类号】** R735.1**【文献标识码】** A

Expression of miR-452-5p and SOX7 in esophageal carcinoma and their relationship with pathological parameters and prognosis Fan Hua, Yi Tingwu, Ma Wen, Yang Qian, Tian Jing. Department of Oncology and Hematology, Leshan People's Hospital, Sichuan Province, Leshan 614000, China

Corresponding author: Tian Jing, E-mail: 5635452@qq.com

Funding program: Sichuan Science and Technology Cultivation Project (2022JDKP0038)

【Abstract】 Objective To study the expression of microRNA-452-5p(miR-452-5p) and SRY box related gene 7(SOX7) in esophageal carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** From January 2018 to January 2019, 103 patients with esophageal cancer diagnosed and treated by the Department of Oncology and Hematology of Leshan People's Hospital in Sichuan Province were selected as the study subjects. The expression of miR-452-5p and SOX7 mRNA in cancer and adjacent tissues was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between miR-452-5p and SOX7 mRNA expression. To analyze the relationship between the expression of miR-452-5p and SOX7 mRNA and clinicopathological features in cancer tissues. Kaplan Meier analyzed the effect of miR-452-5p and SOX7 mRNA expression on survival and prognosis of esophageal cancer patients. Univariate and multivariate COX regression analysis of risk factors affecting the prognosis of esophageal cancer. **Results** The expression of miR-452-5p in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($t = 52.041, P < 0.001$), and

the expression of SOX7 mRNA was lower than that in adjacent tissues ($t = 27.111, P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between miR-452-5p and SOX7 mRNA expression ($r = -0.504, P < 0.001$). The expression of miR-452-5p in stage III, poorly differentiated and lymph node metastatic tumors was significantly higher than that in stage I-II, highly differentiated and non lymph node metastatic tumors ($t = 33.232, 18.003, 35.236$, all $P < 0.001$), while the expression of SOX7 mRNA was lower than that in stage I-II, highly differentiated and non lymph node metastatic tumors ($t = 21.805, 15.368, 33.543$, all $P < 0.001$). The median survival time of patients with high miR-452-5p expression was lower than that of patients with low miR-452-5p expression (26.15 vs 31.22 months, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$), the 3-year overall survival rate was lower than that of patients with low expression (24.53% vs. 60.00%, $\chi^2 = 5.093, P = 0.024$); The median survival time of patients with low expression of SOX7 mRNA was lower than that of patients with high expression of SOX7 mRNA (27.47 vs. 32.40 months, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$), the 3-year overall survival rate was lower than that of patients with high expression (23.53% vs. 59.62%, $\chi^2 = 5.285, P = 0.022$). Stage III, low differentiation, lymph node metastasis, and high expression of miR-452-5p are independent risk factors affecting the prognosis of esophageal cancer [$HR(95\% CI) = 1.520 (1.176 - 1.966), 1.405 (1.139 - 1.733), 1.929 (1.229 - 3.028), 1.974 (1.250 - 3.116)$]. High expression of SOX7 mRNA is an independent protective factor [$HR(95\% CI) = 0.575 (0.397 - 0.832)$]. **Conclusion** The increased expression of miR-452-5p and decreased expression of SOX7 mRNA in esophageal cancer are related to tumor stage, differentiation and lymph node metastasis, and are new tumor markers related to prognosis of esophageal cancer.

【Key words】 Esophageal cancer; MicroRNA-452-5p; SRY box-related gene 7; Prognosis; Correlation

食管癌是全球常见的恶性肿瘤,全世界每年新发约 50 万例,占有肿瘤相关死亡的 5.3%^[1]。其以鳞癌为主,占病理类型 90% 以上。目前治疗包括手术、放疗及联合治疗等,但由于肿瘤异质性,部分患者治疗后仍可出现肿瘤复发、转移,导致不良预后^[2]。微小 RNA-452-5p (microRNA-452-5p, miR-452-5p) 基因位于 Xq28,是一种长度为 20 ~ 24 个核苷酸的微小 RNA。近年来发现,miR-452-5p 在结直肠癌、肝细胞癌等恶性肿瘤中异常表达^[3-4],其通过促进丝裂原活化蛋白激酶途径,促进肿瘤的恶性增殖。SRY 盒相关基因 7 (SRY-box containing, SOX7) 编码蛋白属于 SRY 相关 HMG 盒转录因子家族成员,参与胚胎发育及细胞死亡的调节。研究发现,SOX7 能够通过调节 Wnt/ β 连环蛋白途径,影响肝癌、口腔鳞癌等恶性肿瘤的侵袭转移及血管拟态等生物学行为^[5-6],在肿瘤恶性进展中发挥重要功能。现分析食管癌 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达及其与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月四川省乐山市人民医院肿瘤血液科诊治的食管癌患者 103 例为研究对象,男 65 例,女 38 例,年龄 34 ~ 78 (56.1 ± 6.3) 岁;肿瘤分化程度:高中分化 58 例,低分化 45 例;肿瘤分期: I ~ II 期 69 例, III 期 34 例;肿瘤位置:上胸段 19 例,中胸段 55 例,下胸段 29 例;肿瘤直径: ≤ 5 cm 47 例, > 5 cm 56 例;伴淋巴结转移 42 例,均无明显诱因及家族遗传史。本研究经医院伦理委员会审核批准通过 (2018-025),患者及家属对本研究知

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 经活检或术后组织病理学检查明确诊断为食管鳞癌; ② 首次诊治; ③ 患者能够配合相关诊治及随访。(2) 排除标准: ① 合并其他器官恶性肿瘤; ② 合并严重肝、肾等脏器功能障碍; ③ 合并类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 的表达检测: 应用荧光定量 PCR 检测组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 的表达。术中获取癌灶及癌旁组织 (距肿瘤边缘 2 cm 以上), 应用 Trizol 法提取组织中总 RNA, 将总 RNA 反转录合成 cDNA, 试剂盒购自日本 TAKARA 公司。反转录条件为 42℃ 120 min, 90℃ 5 min。然后进行荧光定量 PCR 反应。引物序列由上海生工公司设计合成。miR-452-5p 引物序列: 上游 5'-GCCGAGAAGCTGTTTCAGA-3', 下游 5'-CTCAACTGGTGCTGGAG-3'; 内参 U6 上游 5'-AGTAAGCCCTTGCTGTCAGTG-3', 下游 5'-CCTGGGTCTGATAATGCTGGG-3'; SOX7 上游 5'-AGCCGGAGCAGACCTTCTT-3', 下游 5'-GCCGGG-GAGTAATAGGCAG-3'; 内参 GAPDH 上游 5'-TCGACGCCCTGGATCAACT-3', 下游 5'-CTGGGAGACCGAACATGC-3'。miR-452-5p 反应条件为: 95℃ 30 s, 95℃ 5 s, 62℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共 35 个循环; SOX7 mRNA 反应条件为: 94℃ 5 min, 94℃ 30 s, 62℃ 30 s, 70℃ 30 s, 共 40 个循环。反应体系: SYBR Green premix 10 μ l, 上下游引物各 1 μ l, cDNA 模板 1 μ l 和 ddH₂O 7 μ l (miR-452-5p); SYBR Green premix 10 μ l,

上下游引物各 1.2 μl, cDNA 模板 2 μl 和 ddH₂O 5.6 μl (SOX7 mRNA)。miR-452-5p 表达以 U6 为内参, SOX7 mRNA 以 GAPDH 为内参, 采用 2^{-ΔΔCt} 法表示 miR-452-5p、SOX7 mRNA 的相对表达量。分别以 miR-452-5p、SOX7 mRNA 相对表达量的平均值 3.04、1.27 作为阈值, 分为 miR-452-5p 高表达组 53 例和低表达组 50 例; SOX7 mRNA 高表达组 52 例和低表达组 51 例。

1.3.2 随访情况: 患者自出院起开始随访, 以门诊复查或电话方式回访, 每 3 个月随访 1 次, 连续随访 3 年, 统计患者生存情况。随访截止至 2022 年 2 月 1 日, 随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。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; 相关性分析采用 Pearson 相关分析; Kaplan-Meier (Log-rank 检验) 分析 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达对于食管癌患者生存预后的影响; 单因素及多因素 COX 回归分析影响食管癌预后的危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较 癌组织中 miR-452-5p 的表达明显高于癌旁组织, SOX7 mRNA 的表达明显低于癌旁组织, 见表 1。

2.2 食管癌组织 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 食管癌组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关 ($r = -0.504, P < 0.001$)。

2.3 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达在不同食管癌临床/病理特征中比较 肿瘤分期 III 期、低分化、伴淋

巴结转移癌组织中 miR-452-5p 表达明显高于 I ~ II 期、高中分化、无淋巴结转移者, 而 SOX7 mRNA 表达低于肿瘤 I ~ II 期、高中分化及无淋巴结转移患者 (P 均 < 0.01); 不同性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤位置间 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较, 差异无明显统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

表 1 癌组织与癌旁组织 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of miR-452-5p, SOX7 mRNA expression between cancer tissue and adjacent tissue

组别	例数	miR-452-5p	SOX7 mRNA
癌旁组织	103	1.12 ± 0.21	2.36 ± 0.33
癌组织	103	3.04 ± 0.31	1.27 ± 0.24
<i>t</i> 值		52.041	27.111
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达与食管癌临床预后的关系 103 例食管癌患者随访 5 ~ 36 个月, 中位随访时间 28 个月, 随访期间死亡 60 例, 无失访。miR-452-5p 高表达组患者中位生存时间明显低于低表达组患者, 差异有统计学意义 (26.15 vs. 31.22 个月, $\chi^2 = 3.967, P = 0.046$)。miR-452-5p 高表达组患者 3 年总体生存率为 24.53% (13/53), 明显低于低表达组患者的 60.00% (30/50), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.093, P = 0.024$), 见图 1。

SOX7 mRNA 低表达组患者中位生存时间明显低于高表达组患者, 差异有统计学意义 (27.47 vs. 32.40 个月, $\chi^2 = 3.941, P = 0.047$)。SOX7 mRNA 低表达组患者术后 3 年总体生存率为 23.53% (12/51), 明显

表 2 103 例食道癌患者 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达在不同临床/病理特征中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of miR-452-5p and SOX7 mRNA expression in different clinical/pathological characteristics

项目	例数	miR-452-5p	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	SOX7 mRNA	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	65	3.08 ± 0.28	1.705	0.091	1.26 ± 0.21	0.595	0.553
	女	38	2.97 ± 0.37			1.29 ± 0.30		
年龄	<60 岁	68	3.02 ± 0.29	0.949	0.345	1.30 ± 0.22	1.818	0.072
	≥60 岁	35	3.08 ± 0.33			1.21 ± 0.27		
肿瘤分期	I ~ II 期	69	2.34 ± 0.26	33.232	<0.001	1.59 ± 0.17	21.805	<0.001
	III 期	34	4.46 ± 0.38			0.62 ± 0.28		
分化程度	高中分化	58	2.56 ± 0.28	18.003	<0.001	1.57 ± 0.16	15.368	<0.001
	低分化	45	3.66 ± 0.34			0.88 ± 0.29		
肿瘤大小	≤5 cm	47	2.97 ± 0.42	1.827	0.071	1.31 ± 0.26	1.480	0.142
	>5 cm	56	3.10 ± 0.30			1.24 ± 0.22		
肿瘤位置	上胸段	19	3.01 ± 0.34	0.112	0.894	1.30 ± 0.33	0.410	0.665
	中胸段	55	3.05 ± 0.29			1.25 ± 0.22		
	下胸段	29	3.04 ± 0.35			1.29 ± 0.24		
淋巴结转移	有	42	4.83 ± 0.38	35.236	<0.001	0.43 ± 0.18	33.543	<0.001
	无	61	2.60 ± 0.23			1.85 ± 0.23		

低于高表达组患者的 59.62% (31/52), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.285, P = 0.022$), 见图 2。

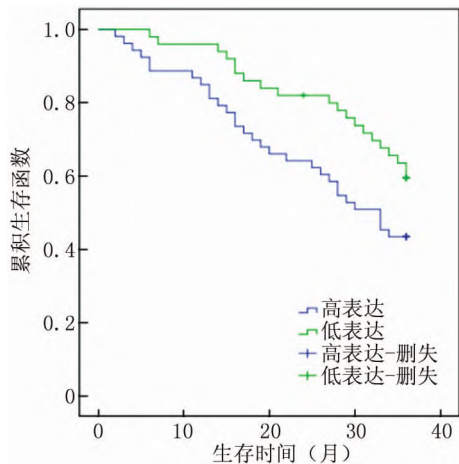


图 1 不同 miR-452-5p 表达食管癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 1 Kaplan Meier survival curve of patients with esophageal cancer with different miR-452-5p expressions

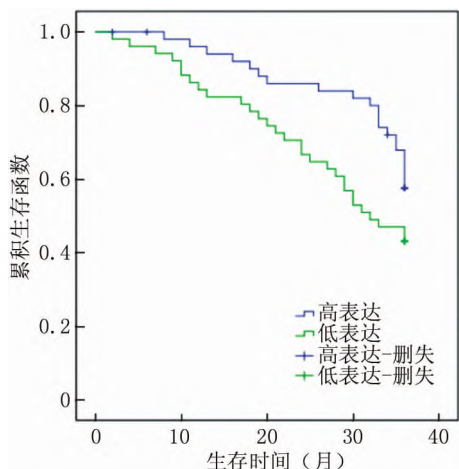


图 2 不同 SOX7 mRNA 表达食管癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve of esophageal cancer patients with different SOX7 mRNA expressions

2.5 食管癌临床预后的影响因素分析 以食管癌患者的生存预后为因变量(1 = 死亡, 0 = 存活, t = 生存时间), 纳入年龄(1 = ≥ 60 岁, 0 = < 60 岁)、性别(1 = 男, 0 = 女)、肿瘤大小(1 = > 5 cm, 0 = ≤ 5 cm)、肿瘤位置(1 = 上胸段, 0 = 中下胸段)、肿瘤分期(1 = III 期, 0 = I ~ II 期)、分化程度(1 = 低分化, 0 = 高中分化)、淋巴结转移(1 = 有, 0 = 无)、miR-452-5p(1 = 高表达, 0 = 低表达)、SOX7 mRNA(1 = 高表达, 0 = 低表达)为自变量纳入单因素 COX 比例风险回归模型, 结果显示

肿瘤 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、miR-452-5p、SOX7 mRNA 是影响食管癌预后的因素。多因素 COX 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期、分化程度低、伴淋巴结转移、miR-452-5p 高表达及 SOX7 mRNA 低表达是影响食管癌预后的独立危险因素, 见表 3、4。

表 3 食管癌临床预后的单因素 COX 比例风险回归模型分析
Tab. 3 Single factor COX proportional hazard regression model analysis of clinical prognosis of esophageal cancer

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
性别	0.129	0.109	1.401	0.224	1.378	0.919 ~ 1.409
年龄	0.162	0.144	1.266	0.360	1.176	0.887 ~ 1.559
肿瘤大小	0.136	0.127	1.147	0.479	1.146	0.893 ~ 1.469
肿瘤位置	0.122	0.083	2.161	0.183	1.130	0.960 ~ 1.329
肿瘤分期	0.589	0.193	9.314	< 0.001	1.802	1.235 ~ 2.631
分化程度	0.311	0.112	7.711	< 0.001	1.365	1.096 ~ 1.700
淋巴结转移	0.601	0.196	9.402	< 0.001	1.824	1.242 ~ 2.678
miR-452-5p	0.765	0.293	6.817	< 0.001	2.149	1.210 ~ 3.816
SOX7 mRNA	-0.723	0.289	6.259	< 0.001	0.485	0.275 ~ 0.855

表 4 食管癌临床预后的多因素 COX 比例风险回归模型分析
Tab. 4 Multivariate COX proportional hazard regression model analysis of clinical prognosis of esophageal cancer

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期 III 期	0.419	0.131	10.230	< 0.001	1.520	1.176 ~ 1.966
分化程度低	0.340	0.107	10.097	< 0.001	1.405	1.139 ~ 1.733
淋巴结转移	0.657	0.230	8.159	< 0.001	1.929	1.229 ~ 3.028
miR-452-5p 高	0.680	0.233	8.517	< 0.001	1.974	1.250 ~ 3.116
SOX7 mRNA 高	-0.554	0.189	8.592	< 0.001	0.575	0.397 ~ 0.832

3 讨论

我国食管癌每年发病例数达 24.6 万, 死亡达 18.8 万例, 占全世界发病和死亡人数的 50% 以上, 严重威胁我国人民健康^[7]。目前食管癌的临床治疗是以外科治疗为主的综合治疗, 但对于中晚期患者, 丧失最佳手术治疗时机, 术后复发转移率较高, 远期生存预后较差^[8]。因此, 深入研究食管癌的病因和发病机制, 寻找预后相关分子标志物, 有助于食管癌的临床诊治及预后判断。

miR-452-5p 属于非编码 RNA, 参与构成 RNA 诱导的沉默复合物, 通过不完全碱基配对来识别靶基因 mRNA, 导致靶基因 mRNA 的稳定性降低及翻译抑制^[9]。近年来发现, miR-452-5p 在前列腺癌^[10]、结直肠癌^[11]等肿瘤中表达上调或下调, 其通过调节转化生长因子 β 信号通路, 促进肿瘤的恶性进展。本研究中, 食管癌组织中 miR-452-5p 表达上调, 提示 miR-452-5p 可能参与食管癌的发生过程。研究发现, 环状 RNA CCDC66 能够作为分子海绵结合并抑制 miR-452-

5p 的表达,环状 RNA CCDC66 的表达下调促进 miR-452-5p 的表达,进而导致肿瘤进展^[11-13]。本研究中,miR-452-5p 表达与肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移有关,提示 miR-452-5p 的表达升高参与促进食管癌恶性进展。研究报道,miR-452-5p 表达上调通过磷酸化 Rho 相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,激活细胞外调节 MAP 激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进肿瘤细胞周期的进行,导致肿瘤的过度增殖^[3]。此外,尚有研究发现,miR-452-5p 的表达能够激活转化生长因子 β 通路,促进肌动蛋白细胞骨架组装进而促进肿瘤细胞的侵袭、迁移和黏附能力,导致肿瘤的局部侵犯和远处转移的发生^[10]。因此,食管癌中 miR-452-5p 可能作为一种促癌因子,促进食管癌的肿瘤进展。本研究中,miR-452-5p 高表达患者生存预后较差,其原因可能与 miR-452-5p 能够促进肿瘤细胞耐药性的形成有关。有学者发现,miR-452-5p 表达升高能够过度激活 SMAD 家族蛋白 4/7,增强肿瘤细胞对酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼的治疗抵抗,降低患者对治疗的反应性,导致患者不良预后^[14-16]。

SOX7 结构上包含 DNA 结合的高迁移率基因结构域,其在胚胎干细胞分化、血管形成及个体发育过程的调控中发挥重要作用^[17]。近年来发现,SOX7 在宫颈癌、肾癌等恶性肿瘤中表达明显下调^[18-19],其作为一种肿瘤抑制基因,能够负调控 Wnt/ β -连环蛋白信号传导,抑制癌细胞中的细胞增殖。本研究中,食管癌组织中 SOX7 表达降低,可能与 miRNA 的表达调控有关。有研究报道,miR-492 能够结合 SOX7 mRNA 的 3 端非编码区,降低 SOX7 mRNA 的稳定性,抑制 SOX7 的蛋白表达,进而促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,导致肿瘤细胞的迁移和侵袭^[20-21]。本研究中,癌组织中 SOX7 mRNA 的表达与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,表明 SOX7 mRNA 表达降低促进食管癌的肿瘤发展。其机制可能与 SOX7 对下游多种靶基因的表达调控有关。研究发现,SOX7 能够与 β -连环蛋白相互作用,促进 β -连环蛋白的降解,抑制 β -连环蛋白介导的转录共激活因子 BCL9 的表达,而 SOX7 的表达下调激活 β -连环蛋白/BCL-9 通路,导致肿瘤细胞的过度增殖及转移^[22]。此外,尚有研究发现,SOX7 能够转录激活活层粘连蛋白 $\alpha 1$ 的表达,增强细胞之间的黏附性,而肿瘤中 SOX7 的表达降低导致肿瘤细胞的侵袭和转移能力增强,促进肿瘤的恶性进展^[23]。本研究进一步分析发现,食管癌中 SOX7 mRNA 低表达患者预后较差,并且是患者不良预后的独立危险因素。有学者发现,SOX7 的表达下调能够促进 B 细胞淋巴瘤-2

和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化,增强肿瘤细胞对紫杉醇类化疗药物抵抗性,导致患者不良预后^[24]。

本研究还发现,食管癌组织中 miR-452-5p 与 SOX7 mRNA 表达呈显著负相关,提示两者可能存在相互调控的关系。实验研究表明,食管癌细胞 KYSE-150 中 miR-452-5p 表达显著上调,其通过结合 SOX7 mRNA 3' 非编码区,降低 SOX7 mRNA 稳定性,抑制 SOX7 mRNA 的表达,并激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及上皮间质转换^[25]。因此,食管癌中 miR-452-5p 可能通过抑制 SOX7 mRNA 的表达,发挥促进肿瘤恶性进展的功能。

综上所述,食管癌组织中 miR-452-5p 表达升高,SOX7 mRNA 表达降低,二者与肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移有关,可能是新的食管癌预后相关肿瘤标志物。但本研究样本量有限,有待今后扩大样本含量,并设计前瞻性临床试验进一步研究 miR-452-5p、SOX7 mRNA 表达在食管癌中的临床应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范华:研究构思、数据获取、论文撰写、统计分析、论文修改;易亭伍:选择课题、论文修改;马闻、杨茜:数据获取;田静:数据获取、统计分析、论文终审

参考文献

- [1] Uhlenhopp DJ,Then EO,Sunkara T,et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(6): 1010-1021. DOI: 10. 1007/s12328-020-01237-x.
- [2] Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer[J]. Surg Today, 2020, 50(1): 12-20. DOI: 10. 1007/s00595-019-01878-7.
- [3] Lin X, Han L, Gu C, et al. MiR-452-5p promotes colorectal cancer progression by regulating an ERK/MAPK positive feedback loop[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(5): 7608-7626. DOI: 10. 18632/aging. 202657.
- [4] Zheng J, Cheng D, Wu D, et al. MiR-452-5p mediates the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells via targeting COLEC10[J]. Per Med, 2021, 18(2): 97-106. DOI: 10. 2217/pme-2020-0027.
- [5] Ge J, Zheng Q, Qu H, et al. SOX7 modulates the progression of hepatoblastoma through the regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. J Cancer Res Ther, 2022, 18(2): 370-377. DOI: 10. 4103/jcr. jcr-1780-21.
- [6] Hong K, Oh K, Yoon H, et al. SOX7 blocks vasculogenic mimicry in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(8): 766-775. DOI: 10. 1111/jop. 13176.
- [7] 毛友生, 高树庚, 王群, 等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3): 228-233. DOI: 10. 3760/ema. j. cn112152-20191112-00729.

- Mao YS, Gao SG, Wang Q, et al. Big data analysis of clinical epidemiological characteristics and surgical treatment of esophageal cancer in China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2020, 42 (3): 228-233. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20191112-00729.
- [8] 丁瑜,李伟,李彬,等. 光动力疗法与食管支架置入术改善中晚期食管癌所致吞咽困难的对比分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (5): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012.
- Ding Y, Li W, Li B, et al. Comparative analysis of photodynamic therapy and esophageal stent placement in improving dysphagia caused by middle and advanced esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Medicine, 2020, 100 (5): 378-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.012.
- [9] Xie C, Wu W, Tang A, et al. lncRNA GAS5/miR-452-5p reduces oxidative stress and pyroptosis of high-glucose-stimulated renal tubular cells[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12 (7): 2609-2617. DOI:10.2147/DMSO.S228654.
- [10] Gao L, Zhang L, Li S, et al. Role of miR-452-5p in the tumorigenesis of prostate cancer: A study based on the Cancer Genome Atlas (TCGA), Gene Expression Omnibus (GEO), and bioinformatics analysis[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214 (5): 732-749. DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.002.
- [11] Yan J, Wei R, Li H, et al. miR-452-5p and miR-215-5p expression levels in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathological features [J]. Oncol Lett, 2020, 20 (3): 2955-2961. DOI:10.3892/ol.2020.11845.
- [12] 陈晔, 蒋冬先, 刘玉凤, 等. 食管鳞状细胞癌中 ZNF24 蛋白的表达及其预后价值[J]. 中国临床医学, 2022, 29 (2): 184 - 189. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212210.
- Chen Y, Jiang DX, Liu YF, et al. Protein expression of ZNF24 and its prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29 (2): 184 - 189. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212210.
- [13] 殷胜松, 鄢文, 吴小敏, 等. 不同放疗方案对颈胸上段食管癌患者临床预后影响研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (7): 820 - 821, 823. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.07.41.
- [14] Zhai W, Li S, Zhang J, et al. Sunitinib-suppressed miR-452-5p facilitates renal cancer cell invasion and metastasis through modulating SMAD4/SMAD7 signals[J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 157. DOI: 10.1186/s12943-018-0906-x.
- [15] 张鹏, 周静, 杨睿. 直线加速器放疗联合介入化疗治疗中晚期食管癌临床效果观察[J]. 临床军医杂志, 2021, 49 (2): 174 - 175. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.02.20.
- [16] 王道军, 赵山虎, 夏平, 等. 肿瘤坏死因子- α 诱导蛋白 8 样分子 1 在食管癌中的表达及其作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (12): 1258 - 1262. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.016.
- Wang DJ, Zhao SH, Xia P, et al. Expression of tumor necrosis factor α - inducible protein 8 - like molecule 1 in esophageal cancer and its mechanism [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2019, 18 (12): 1258 - 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.12.016.
- [17] Doyle MJ, Magli A, Estharabadi N, et al. SOX7 regulates lineage decisions in cardiovascular progenitor cells [J]. Stem Cells Dev, 2019, 28 (16): 1089-1103. DOI: 10.1089/scd.2019.0040.
- [18] 纪荣芝. miR-24-3p 和 SOX7 在宫颈癌患者组织中的表达水平及与患者预后的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (21): 4105-4109. DOI:10.19829/j.zgybj.issn.1001-4411.2020.21.065.
- Ji RZ. Expression levels of miR-24-3p and SOX7 in cervical cancer patient tissues and their relationship with patient prognosis [J]. China Maternal and Child Health, 2020, 35 (21): 4105-4109. DOI: 10.19829/j.zgybj.issn.1001-4411.2020.21.065.
- [19] 张晓宇, 苏建志, 任宗涛, 等. SOX7 在肾细胞癌中的表达及其对肾癌细胞生物学行为的影响 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2022, 32 (2): 124-130, 135. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y210163.
- Zhang XY, Su JZ, Ren ZT, et al. Expression of SOX7 in renal cell carcinoma and its effect on the biological behavior of renal cell carcinoma [J]. Journal of Jiangsu University: Medical Edition, 2022, 32 (2): 124-130, 135. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y210163.
- [20] Sulidankazha C, Han W, He T, et al. mir-146a inhibited pancreatic cancer cell proliferation by targeting SOX7 [J]. J Healthc Eng, 2022, 20 (22): 2240-2255. DOI: 10.1155/2022/2240605. DOI: 10.1155/2022/2240605.
- [21] 魏鹏飞, 黄辉, 陈明霞, 等. 不同部位食管癌患者放疗联合化疗的干预效果以及 3 年内发生转移的影响因素分析 [J]. 中国医药, 2020, 15 (6): 898 - 902. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.023.
- Wei PF, Huang H, Chen MX, et al. Influence of tumor location on the prognosis of metastasis of esophageal cancer after radiotherapy combined with chemotherapy and risk factors of the transfer occurring within 3 years [J]. China Medicine, 2020, 15 (6): 898 - 902. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.023.
- [22] Fan R, He H, Yao W, et al. SOX7 suppresses Wnt signaling by disrupting β -catenin/BCL9 interaction [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37 (2): 126-132. DOI:10.1089/dna.2017.3866.
- [23] Hong N, Zhang E, Xie H, et al. The transcription factor SOX7 modulates endocardial cushion formation contributed to atrioventricular septal defect through Wnt4/Bmp2 signaling [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (4): 393. DOI:10.1038/s41419-021-03658-z.
- [24] Peng B, Li C, Cai P, et al. Knockdown of miR-935 increases paclitaxel sensitivity via regulation of SOX7 in non-small-cell lung cancer [J]. Mol Med Rep, 2018, 18 (3): 3397-3402. DOI: 10.3892/mmr.2018.9330.
- [25] 尹情, 韩俊淑, 董稚明, 等. miR-452-5p 靶向 SOX7 促进食管癌 KYSE-150 细胞增殖、侵袭及 EMT [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29 (4): 294-300. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.004.
- Yin Q, Han JS, Dong ZM, et al. miR-452-5p targets SOX7 to promote the proliferation, invasion and EMT of esophageal cancer KYSE-150 cells [J]. China Journal of Oncology Biotherapy, 2022, 29 (4): 294-300. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.04.004.

(收稿日期: 2022-07-30)