

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 008

肿瘤防治专题

胃镜活检组织 SF3B4 及 miR-96 表达在胃癌病情及预后评估中的临床价值

董杰, 杨松, 肖俊, 李鹏程



基金项目: 湖北省自然科学基金项目(WJ2019AB008)

作者单位: 433200 湖北省洪湖市人民医院普外科(董杰、杨松); 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院
消化肿瘤外科(肖俊), 肿瘤中心(李鹏程)

通信作者: 李鹏程, E-mail: lipc1981@163.com

【摘要】 目的 分析胃镜活检组织剪接因子 3b 亚基 4(SF3B4) 及微小 RNA-96(miR-96) 表达在胃癌病情及预后评估中的临床价值。方法 选择 2017 年 1—12 月湖北省洪湖市人民医院普外科诊治胃癌患者 95 例为胃癌组, 胃良性疾病患者 60 例为非胃癌组, 采用实时荧光定量 PCR(RT-qPCR) 检测组织 SF3B4、miR-96 表达, 比较不同临床病理资料中 SF3B4、miR-96 表达的差异; 采用 ROC 曲线分析 SF3B4 及 miR-96 预测胃癌 1 年预后不良的价值; 多因素 Logistic 回归分析胃癌患者死亡的危险因素; Kaplan-Meier 法分析 SF3B4、miR-96 表达与生存期的关系。结果 胃癌组肿瘤组织 SF3B4、miR-96 表达均显著高于癌旁组织、非胃癌组病灶组织($F/P = 516.766 / < 0.001, 887.495 / < 0.001$)。胃癌低分化、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、T3-4、有淋巴结转移及 cTNM 分期 III ~ IV 期患者 SF3B4 及 miR-96 表达显著高于胃癌中-高分化、肿瘤最大直径 < 5 cm、T1-2、无淋巴结转移及 cTNM 分期 I ~ II 期患者(SF3B4: $t/P = 4.151 / < 0.001, 5.695 / < 0.001, 6.561 / < 0.001, 7.943 / < 0.001, 4.629 / < 0.001$; miR-96: $t/P = 4.543 / < 0.001, 3.692 / < 0.001, 5.061 / < 0.001, 5.842 / < 0.001, 5.109 / < 0.001$)。SF3B4、miR-96 及二者联合预测胃癌 1 年预后不良的 AUC 分别为 0.785、0.779、0.952, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 3.451 / 0.017, 3.565 / 0.014$)。多因素 Logistic 回归分析显示 SF3B4 ≥ 1.51 、miR-96 ≥ 1.28 、肿瘤分化程度低分化、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、肿瘤浸润深度 T3-4、有淋巴结转移、cTNM 分期 III ~ IV 期为胃癌 1 年死亡的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 4.225(1.034 \sim 4.623), 3.877(1.142 \sim 6.189), 2.261(1.275 \sim 5.726), 2.487(1.338 \sim 7.516), 2.088(1.023 \sim 5.367), 2.779(1.161 \sim 4.591), 3.013(1.416 \sim 5.791)$]。95 例胃癌患者随访至终点时存活 36 例, 死亡 59 例。SF3B4 ≥ 1.51 且 miR-96 ≥ 1.28 胃癌患者中位生存期(23.7 \pm 5.4) 个月低于 SF3B4 < 1.51 或 miR-96 < 1.28 患者(31.2 \pm 6.5) 个月($\text{Log-rank} = 11.457, P < 0.001$)。结论 胃癌患者胃镜活检组织 SF3B4 和 miR-96 表达显著升高, 与病情严重程度、预后及生存期密切相关, 可作为胃癌病情及预后评估的标志物, 且二者联合检测时可提高预测胃癌预后不良的敏感度及特异度。

【关键词】 胃癌; 剪接因子 3b 亚基 4; 微小 RNA-96; 病情; 预后**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

The clinical value of SF3B4 and miR-96 expression in gastroscopy biopsy tissue in the evaluation of gastric cancer condition and prognosis Dong Jie^{*}, Yang Song, Xiao Jun, Li Pengcheng.^{*} Department of General Surgery, Honghu People's Hospital, Hubei Province, Honghu 433200, China

Corresponding author: Li Pengcheng, E-mail: lipc1981@163.com

Funding program: Hubei Provincial Natural Science Foundation Project (WJ2019AB008)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical value of splicing factor 3b subunit 4 (SF3B4) and microRNA-96 (miR-96) expression in gastric cancer disease and prognosis evaluation in endoscopic biopsy tissue. **Methods** Ninety-five gastric cancer patients diagnosed and treated in the General Surgery Department of Honghu People's Hospital in Hubei Province from January to December 2017 were selected as the gastric cancer group, and 60 patients with benign gastric diseases were selected as the non gastric cancer group. Real time fluorescence quantitative PCR (RT qPCR) was used to detect the expression of SF3B4 and miR-96 in tissues, and the differences in SF3B4 and miR-96 expression in different clinical and pathological data were compared; The value of using ROC curve analysis to predict poor 1-year prognosis of gastric cancer using SF3B4 and miR-96; Multivariate logistic regression analysis of risk factors for death in gastric cancer patients; Kaplan Meier method was

used to analyze the relationship between SF3B4, miR-96 expression and survival. **Results** The expression of SF3B4 and miR-96 in tumor tissues of gastric cancer group was significantly higher than that in adjacent tissues and non gastric cancer group lesion tissues ($F/P=516.766/<0.001, 887.495/<0.001$). The expression of SF3B4 and miR-96 in patients with poorly differentiated gastric cancer, maximum tumor diameter ≥ 5 cm, T3-4, lymph node metastasis, and cTNM staging III-IV was significantly higher than that in patients with moderately well differentiated gastric cancer, maximum tumor diameter <5 cm, T1-2 Patients with no lymph node metastasis and cTNM stage I-II (SF3B4: $t/P=4.151/<0.001, 5.695/<0.001, 6.561/<0.001, 7.943/<0.001, 4.629/<0.001$; miR-96: $t/P=4.543/<0.001, 3.692/<0.001, 5.061/<0.001, 5.842/<0.001, 5.109/<0.001$). The AUC of SF3B4, miR-96, and their combination for predicting poor 1-year prognosis in gastric cancer were 0.785, 0.779, and 0.952, respectively. The combined predictive efficacy of SF3B4, miR-96, and their combination was superior to their individual predictive efficacy ($Z/P=3.451/0.017, 3.565/0.014$). Multivariate logistic regression analysis showed that SF3B4 ≥ 1.51 , miR-96 ≥ 1.28 , poorly differentiated tumor, maximum tumor diameter ≥ 5 cm, depth of tumor infiltration T3-4, presence of lymph node metastasis, and cTNM stage III-IV were independent risk factors for 1-year mortality in gastric cancer [$OR(95\% CI)=4.225(1.034-4.623), 3.877(1.142-6.189), 2.261(1.275-5.726), 2.487(1.338-7.516), 2.088(1.023-5.367) 2.779(1.161-4.591), 3.013(1.416-5.791)$]. Among 95 gastric cancer patients, 36 survived and 59 died at the endpoint of follow-up. The median survival time of gastric cancer patients with SF3B4 ≥ 1.51 and miR-96 ≥ 1.28 was (23.7 ± 5.4) months lower than that of SF3B4 <1.51 or miR-96 <1.28 patients (31.2 ± 6.5) months (Log rank = 11.457, $P<0.001$). **Conclusion** The expression of SF3B4 and miR-96 in gastric cancer patients undergoing gastroscopy biopsy is significantly increased, which is closely related to the severity, prognosis, and survival of the disease. It can be used as a biomarker for evaluating the condition and prognosis of gastric cancer, and the combined detection of the two can improve the sensitivity and specificity of predicting poor prognosis of gastric cancer.

【Key words】 Gastric cancer; Splicing factor 3b subunit 4; Micro RNA-96; Disease condition; Prognosis

基因水平的标志物检测在胃癌病情及预后评估中更具有临床价值,其敏感度及特异度高于传统的肿瘤标志物(CEA、CA199等)、影像学及病理组织学 TNM 分期,但需要多个标志物联合检测以提高特异度及敏感度^[1-2]。剪接因子 3b 亚基 4 (splicing factor 3b subunit 4, SF3B4) 具有调控前体 mRNA 剪接及 3' 端加工等功能,在卵巢癌等多种恶性肿瘤中表达上调且与恶性程度、淋巴结转移及远处转移相关^[3-4]。微小 RNA-96 (miR-96) 可靶向多个基因调控肿瘤细胞恶性生物学行为及上皮间质转化^[5-6]。研究发现 miR-96 可促进胃癌细胞增殖及侵袭,为潜在的胃癌病情及预后评估标志物^[7]。目前 SF3B4、miR-96 在胃癌病情及预后评估中的临床价值尚未明确。本研究旨在检测胃镜活检组织 SF3B4 及 miR-96 表达并研究其临床价值,为胃癌临床诊疗策略制定提供基因水平证据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2017 年 1—12 月洪湖市人民医

院和华中科技大学同济医学院附属协和医院诊治的胃癌患者 95 例为研究对象(胃癌组)。另以同期胃良性疾病(包括胃良性溃疡、慢性胃炎、胃息肉等)患者 60 例为非胃癌组。2 组患者在性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(ECOG) 评分(总分 0~5 分,评分越高表示一般状况越差)、体表面积、幽门螺杆菌(HP)感染方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核及批准(YXLL-073),患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) 入选标准: ①经增强 CT、普通胃镜、超声胃镜和/或术后病理组织学检查确诊; ②首次确诊,既往无胃癌病史且未行相关治疗; ③临床资料完整,有明确的临床 TNM(cTNM) 分期。(2) 排除标准: ①合并其他恶性肿瘤、严重心肺血管病及其他胃良恶性肿瘤等; ②胃继发性肿瘤、胃癌复发等; ③合并精神神经疾病; ④随访脱访者。

表 1 非胃癌组及胃癌组患者临床病理资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical and pathological data between non gastric cancer group and gastric cancer group patients

组别	例数	男/女	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	ECOG 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	体表面积($\bar{x} \pm s$, m ²)	HP 感染(有/无)
非胃癌组	60	36/24	57.5 \pm 7.7	1.6 \pm 0.6	2.1 \pm 0.8	54/6
胃癌组	95	58/37	57.4 \pm 7.9	1.7 \pm 0.6	2.2 \pm 0.7	84/11
χ^2/t 值		0.017	0.078	1.011	0.819	0.094
P 值		0.896	0.938	0.314	0.414	0.759

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 SF3B4、miR-96 表达检测: 胃癌组患者行胃镜活检取肿瘤组织及癌旁组织, 非胃癌组患者取病变组织。采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 检测胃癌组肿瘤组织、癌旁组织、非胃癌组病变组织 SF3B4 及 miR-96 表达。SF3B4 上游引物序列 5'-GGATGAGAAGGTTAGTGAACCGC-3', 下游引物序列 5'-GGCATAGTCAGCATCTTCCTCAC-3', miR-96 上游引物序列 5'-CTCGAGTCCTGAAGGTCATCTTGGGCT-3', 下游引物序列 5'-GCGGCCGCAGGCAGT-GTAAGCGCATCT-3'。引物由上海生工公司合成纯化。RT-qPCR 检测试剂购自大连 Takara 公司(产品名称 Titanium One-Step RT-PCR Kit, 批号 639503), PCR 仪器为美国安捷伦公司(仪器型号为 Mx3000), 反应体系 25 μ l, 反应条件为: 52 $^{\circ}$ C 孵育 20 min, 94 $^{\circ}$ C 预变性 1 min; 58 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 64 $^{\circ}$ C 延伸扩增 40 s, 共计 32 个循环, 最后一轮 72 $^{\circ}$ C 反应 8 min。SF3B4 选择甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 为内参, miR-96 选择 U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 SF3B4 及 miR-96 相对表达量。

1.3.2 患者预后及随访调查: 胃癌组患者每 3 个月电话或门诊随访 1 次, 随访时间至 2023 年 5 月, 随访内容包括血常规、肝肾功能、影像学检查。统计患者预后状况(随访终点时死亡或存活、总生存期), 其中随访 1 年时出现死亡、肿瘤复发、肿瘤进展、严重并发症(肠梗阻、恶病质、胃严重出血) 等定义为 1 年预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.00 统计软件进行数据处理及分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间均数比较采用 *t* 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析(组间两两比较采用 SNK-*q* 检验); 计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析 SF3B4、miR-96 预测胃癌 1 年预后不良价值; 单因素及多因素 Logistic 回归分析胃癌死亡的危险因素; Kaplan-Meier 法分析 SF3B4、miR-96 表达与生存期的关系。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织 SF3B4、miR-96 表达比较 胃癌组肿瘤组织 SF3B4、miR-96 表达均高于癌旁组织及非胃癌组病灶组织, 差异有统计学意义(*P* < 0.01)。胃癌组癌旁组织与非胃癌组病灶组织 SF3B4、miR-96 表达的差异无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 胃癌组和非胃癌组患者 SF3B4、miR-96 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of SF3B4 and miR-96 expression between gastric cancer group and non gastric cancer group patients

组别	例数	SF3B4	miR-96
胃癌组肿瘤组织	95	1.51 \pm 0.37	1.28 \pm 0.26
胃癌组癌旁组织	95	0.48 \pm 0.11	0.32 \pm 0.09
非胃癌组病灶组织	60	0.46 \pm 0.14	0.33 \pm 0.08
<i>F</i> 值		516.766	887.495
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 组织 SF3B4、miR-96 表达在不同临床资料中的比较 胃癌组肿瘤组织 SF3B4、miR-96 表达在性别、年龄、HP 感染、肿瘤部位、CEA、CA199、病理类型方面比较差异无统计学意义(*P* > 0.05), 而在肿瘤低分化、肿瘤最大直径 \geq 5 cm、T3-4、有淋巴结转移及 cTNM 分期 III ~ IV 期患者 SF3B4 及 miR-96 表达显著高于肿瘤中-高分化、肿瘤最大直径 < 5 cm、T1-2、无淋巴结转移及 cTNM 分期 I ~ II 期患者(*P* 均 < 0.01), 见表 3。

2.3 组织 SF3B4、miR-96 表达预测胃癌 1 年预后不良的价值分析 绘制 SF3B4、miR-96 表达预测胃癌 1 年预后不良价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: SF3B4、miR-96 及二者联合预测胃癌 1 年预后不良的 AUC 分别为 0.785、0.779、0.952, 二者联合优于单独预测效能(*Z/P* = 3.451/0.017、3.565/0.014), 见表 4。

表 4 SF3B4、miR-96 预测胃癌 1 年预后不良的价值分析

Tab. 4 Value analysis of SF3B4 and miR-96 in predicting 1-year poor prognosis of gastric cancer

变量	Cut-off	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
SF3B4	1.67	0.785	0.413 ~ 0.797	0.783	0.791	0.574
miR-96	1.33	0.779	0.612 ~ 0.946	0.802	0.797	0.599
二者联合		0.925	0.478 ~ 1.236	0.901	0.914	0.815

2.4 胃癌患者 1 年预后不良的死亡危险多因素 Logistic 回归分析 以胃癌患者 1 年预后不良死亡(赋值: 存活 = 0, 死亡 = 1) 为因变量, 以 SF3B4、miR-96、肿瘤分化程度、肿瘤最大直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、cTNM 分期为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: SF3B4 \geq 1.51(赋值: < 1.51 = 0, \geq 1.51 = 1)、miR-96 \geq 1.28(赋值: < 1.28 = 0, \geq 1.28 = 1)、肿瘤分化程度低(赋值: 中-高分化 = 0, 低分化 = 1)、肿瘤最大直径 \geq 5 cm(赋值: < 5 cm = 0, \geq 5 cm = 1)、肿瘤浸润深度 T3-4(赋值: T1-2 = 0, T3-4 = 1)、有淋巴结转移(赋值: 无 = 0, 有 = 1)、cTNM 分期 III ~ IV 期(赋值: I ~ II 期 = 0, III ~ IV 期 = 1) 为胃癌死亡的独立危险因素(*P* < 0.01), 见表 5。

表 3 不同临床病理资料中胃癌组肿瘤组织 SF3B4、miR-96 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of SF3B4 and miR-96 expression in tumor tissues of gastric cancer in different clinical and pathological data

项 目		例数	SF3B4 表达	t 值	P 值	miR-96 表达	t 值	P 值
性别	男	58	1.52 ± 0.34	0.307	0.760	1.29 ± 0.31	0.421	0.675
	女	37	1.50 ± 0.31			1.27 ± 0.25		
年龄	≥60 岁	40	1.52 ± 0.35	0.258	0.797	1.29 ± 0.29	0.375	0.709
	<60 岁	55	1.50 ± 0.39			1.27 ± 0.23		
HP 感染	有	84	1.51 ± 0.38	<0.001	1.000	1.27 ± 0.27	0.356	0.724
	无	11	1.51 ± 0.33			1.29 ± 0.25		
肿瘤部位	胃底	31	1.50 ± 0.35	0.258	0.895	1.27 ± 0.23	0.292	0.877
	胃体	36	1.52 ± 0.36			1.29 ± 0.25		
	胃窦	28	1.51 ± 0.35			1.27 ± 0.27		
CEA	升高	52	1.53 ± 0.41	0.412	0.678	1.29 ± 0.28	0.381	0.717
	正常	43	1.50 ± 0.35			1.27 ± 0.24		
CA199	升高	50	1.52 ± 0.36	0.278	0.782	1.29 ± 0.25	0.404	0.687
	正常	45	1.50 ± 0.34			1.27 ± 0.23		
病理类型	腺癌	81	1.50 ± 0.36	0.190	0.849	1.28 ± 0.27	<0.001	1.000
	其他	14	1.52 ± 0.38			1.28 ± 0.24		
肿瘤分化程度	中-高分化	56	1.36 ± 0.21	4.151	<0.001	1.14 ± 0.17	4.543	<0.001
	低分化	39	1.59 ± 0.33			1.35 ± 0.28		
肿瘤最大直径	<5 cm	58	1.27 ± 0.15	5.695	<0.001	1.11 ± 0.15	3.692	<0.001
	≥5 cm	37	1.66 ± 0.39			1.31 ± 0.27		
肿瘤浸润深度	T1-2	31	1.21 ± 0.16	6.561	<0.001	1.15 ± 0.12	5.061	<0.001
	T3-4	64	1.61 ± 0.32			1.39 ± 0.25		
淋巴结转移	无	27	1.03 ± 0.21	7.943	<0.001	1.09 ± 0.15	5.842	<0.001
	有	68	1.69 ± 0.41			1.37 ± 0.23		
cTNM 分期	I ~ II 期	30	1.26 ± 0.24	4.629	<0.001	1.16 ± 0.19	5.109	<0.001
	III ~ IV 期	65	1.61 ± 0.38			1.39 ± 0.21		

表 5 胃癌患者 1 年预后不良的死亡危险多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis of mortality risk for gastric cancer patients with poor 1-year prognosis

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
SF3B4 ≥ 1.51	1.441	0.153	6.452	<0.001	4.225	1.034 ~ 4.623
miR-96 ≥ 1.28	1.355	0.102	5.788	<0.001	3.877	1.142 ~ 6.189
肿瘤分化程度低分化	0.816	0.087	6.014	<0.001	2.261	1.275 ~ 5.726
肿瘤最大直径 ≥ 5 cm	0.911	0.073	5.561	<0.001	2.487	1.338 ~ 7.516
肿瘤浸润深度 T3-T4	0.736	0.059	5.928	<0.001	2.088	1.023 ~ 5.367
有淋巴结转移	1.022	0.092	6.025	<0.001	2.779	1.161 ~ 4.591
cTNM 分期 III ~ IV 期	1.103	0.085	5.678	<0.001	3.013	1.416 ~ 5.791

2.5 SF3B4、miR-96 表达与胃癌生存期关系 胃癌患者 95 例随访至终点时存活 36 例,死亡 59 例。SF3B4 ≥ 1.51 且 miR-96 ≥ 1.28 胃癌患者中位生存期(23.7 ± 5.4)个月低于 SF3B4 < 1.51 或 miR-96 < 1.28 患者(31.2 ± 6.5)个月(Log-rank = 11.457, P < 0.001)。

3 讨 论

mRNA 前体的剪接及成熟对基因转录后表达具有决定作用,SF3B4 为 U2 小核糖核蛋白复合物的核心组成部分,其功能异常可导致基因表达异常而导致恶性肿瘤发生、发展及转归^[8]。SF3B4 基因与 SF3B145 结合后可调控 U2 snRNP 与前体 mRNA 分支位点的结合,参与基因转录、翻译及信号转导等生理过程^[9]。

研究发现 SF3B4 对肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及迁移具有调控作用,在多种恶性肿瘤中可检测到 SF3B4 表达异常,为潜在的病情及预后评估标志物^[10-11]。研究发现 SF3B4 基因与胃癌的发病机制相关,多种基因通过调控 SF3B4 基因诱导的自噬信号通路参与胃癌的发生、发展及转归^[12-13]。Yang 等^[14]研究发现 SF3B4 通过促进 KLF 16 mRNA 从细胞核输出到细胞质来促进 Twist1 表达和透明细胞肾细胞癌进展。Ge 等^[15]研究发现 GPAA1 通过与 RNA 结合蛋白 SF3B4 结合促进肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移。研究发现 SF3B4 可通过调控凋亡信号通路、自噬等通路参与肝细胞癌的发生发展^[16]。本研究发现胃癌患者胃镜活检肿瘤组织

SF3B4 显著高于癌旁组织及胃良性疾病患者病灶组织,证实 SF3B4 与胃癌发病机制密切相关。

胃癌的发病机制包括 miRNA 及相关基因表达异常,miRNA 为内源性非编码单链 RNA,主要是通过降解 mRNA 或抑制蛋白质翻译来调控转录后基因表达,在细胞增殖、凋亡、上皮间质转化等多种生物学过程中发挥重要作用^[17]。越来越多的研究证实胃癌中存在多个 miRNA 表达异常,与恶性程度、病情严重程度及预后密切相关,在胃癌病情及预后评估中具有重要价值^[18-19]。miR-96 具有调控糖脂代谢等功能,同时通过多种机制调控细胞增殖、迁移及侵袭,在多种恶性肿瘤发病机制、病情及预后评估中具有重要价值^[20-21]。刘丽丹等^[22]检测胃癌组织 miR-96 表达,发现 miR-96 在胃癌中显著升高,且与淋巴结转移、浸润程度、TNM 分期、分化程度相关。文俏程等^[23]研究发现 LncRNA TP53TG1 通过 miR-96/TPM1 轴调控胃癌细胞对氟尿嘧啶的耐药性。王庆丽^[24]采用 RT-qPCR 检测胃癌细胞和肿瘤组织中 miR-96 表达,发现 miR-96 呈高表达状态。本研究发现胃癌患者胃镜活检肿瘤组织 SF3B4 显著高于癌旁组织及胃良性疾病患者病灶组织,表明 miR-96 与胃癌发病机制密切相关。

目前胃癌病情及预后评估常用的方法包括蛋白水平的肿瘤标志物、影像学检查及病理组织 TNM 分期等,其中肿瘤标志物存在敏感度及特异度低等缺点,影像学检查受检查机器及阅片医生经验水平的影响,TNM 分期依赖于术后病理组织学而不适用于无法取得病理组织患者,故胃镜活检组织的基因水平标志物可能更具有临床价值^[25-26]。目前胃癌病情及预后评估标志物的检测多为血清检测及术后病理组织标本,前者存在敏感度低缺点,而后者存在普适性差等缺点,无法在术前提供客观证据,胃镜活检组织检测不依赖于术后病理组织学标本,可在术前提供检测标本,普适性更广及敏感度更高而更具有临床价值^[27]。本研究中胃癌患者 SF3B4、miR-96 表达显著升高,与肿瘤分化程度、肿瘤最大直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、cTNM 分期及预后密切相关,表明 SF3B4、miR-96 可作为胃癌病情及预后评估的标志物。

目前胃癌病情及预后评估标志物的检测多采用血清或病理组织标本检测,单个蛋白水平和基因水平的检测指标因其缺乏组织特异性而导致其敏感度及特异度低,临床上可通过多项指标联合检测以提高敏感度及特异度^[28-29]。本研究中,SF3B4、miR-96 预测胃癌 1 年预后不良敏感度、特异度、AUC 均高于肿瘤分化程度、肿瘤最大直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、cTNM

分期($P < 0.05$),SF3B4 联合 miR-96 预测胃癌 1 年预后不良敏感度、特异度、AUC 均高于 SF3B4、miR-96 单独预测($P < 0.05$),这些证据表明胃镜活检组织 SF3B4、miR-96 预测胃癌预后不良效能高于传统的检测指标,SF3B4 联合 miR-96 检测可显著提高敏感度及特异度,在胃癌的临床诊疗过程中应密切监测 SF3B4、miR-96 以调整治疗方案。

综上所述,胃癌患者 SF3B4 及 miR-96 表达显著升高,与肿瘤分化程度、肿瘤最大直径、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期、预后密切相关,可作为胃癌病情及预后评估的标志物,两者联合检测时可提高预测胃癌预后不良的敏感度及特异度。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

董杰: 实施研究过程; 杨松: 统计学分析,分析试验数据,论文修改; 肖俊: 资料搜集整理; 李鹏程: 课题设计,论文撰写,论文审核

参考文献

- [1] 邓柯. 外泌体 RNA 作为胃癌诊断生物标志物的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(7): 767-771. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.020.
- [2] 杨思雨, 姜淮芜, 姚晖, 等. 胃癌患者血清 miR-369、miR-1323 水平及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 474-478, 493. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.006.
- [3] Yan L, Yang XW, Yang XY, et al. The role of splicing factor SF3B4 in congenital diseases and tumors[J]. *Discov Med*, 2021, 32(167): 123-132.
- [4] Diao YC, Li YW, Wang ZX, et al. SF3B4 promotes ovarian cancer progression by regulating alternative splicing of RAD52[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 179. DOI: 10.1038/s41419-022-04630-1.
- [5] Wang TP, Xu Y, Liu X, et al. miR-96-5p is the tumor suppressor in osteosarcoma via targeting SYK[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 572(5): 49-56. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.07.069.
- [6] Park SE, Kim W, Hong JY, et al. miR-96-5p targets PTEN to mediate sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 3537. DOI: 10.1038/s41598-022-07468-x.
- [7] He XH, Zou KJ. MiRNA-96-5p contributed to the proliferation of gastric cancer cells by targeting FOXO3[J]. *J Biochem*, 2020, 167(1): 101-108. DOI: 10.1093/jb/mvz080.
- [8] Xiong F, Li S. SF3b4: A versatile player in eukaryotic cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(3): 14-25. DOI: 10.3389/fcell.20214.

- [9] Kumar S, Alam SS, Bareke E, et al. SF3b4 regulates chromatin remodeler splicing and Hox expression [J]. *Differentiation*, 2023, 131(4): 59-73. DOI: 10.1016/j.diff.2023.04.004.
- [10] Kidogami S, Iguchi T, Sato K, et al. SF3B4 plays an oncogenic role in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(5): 2941-2946. DOI: 10.21873/anticancer.14272.
- [11] Li YW, Diao YC, Wang ZX, et al. The splicing factor SF3B4 drives proliferation and invasion in cervical cancer by regulating SPAG5 [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 326. DOI: 10.1038/s41420-022-01120-3.
- [12] Kim HK, Won KY, Han SA. The antioncogenic effect of Beclin-1 and FOXF3 is associated with SKP2 expression in gastric adenocarcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(33): e26951. DOI: 10.1097/MD.00000000000026951.
- [13] Song MJ, Park S, Won KY. Expression of Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with tumoral FOXF3 expression and Tregs in gastric adenocarcinoma: The function of Beclin-1 expression as a favorable prognostic factor in gastric adenocarcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(5): 152927. DOI: 10.1016/j.prp.2020.152927.
- [14] Yang Z, Wang YX, Wen JK, et al. SF3B4 promotes Twist1 expression and clear cell renal cell carcinoma progression by facilitating the export of KLF 16 mRNA from the nucleus to the cytoplasm [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 26. DOI: 10.1038/s41419-022-05534-w.
- [15] Ge S, Zhang Q, Yang XY. GPA1 promotes the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by binding to RNA-binding protein SF3B4 [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(5): 160. DOI: 10.3892/ol.2022.13280.
- [16] Deng GM, Luo YF, Zhang YM, et al. Enabled homolog (ENAH) regulated by RNA binding protein splicing factor 3b subunit 4 (SF3B4) exacerbates the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells via Notch signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2194-2206. DOI: 10.1080/21655979.2021.2023983.
- [17] Chung KY, Quek JM, Neo SH, et al. Polymer-based precipitation of extracellular vesicular miRNAs from serum improve gastric cancer miRNA biomarker performance [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22(5): 610-618. DOI: 10.1016/j.jmol.2020.01.016.
- [18] 蔡车琴. 外泌体源性环状 RNA 在胃癌中的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2): 212-214, 219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.020.
Cai CQ. Progress in the study of exosome-derived cyclic RNA in gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2023, 22(2): 212-214, 219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.020.
- [19] 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.
Liu HQ, Zhang YF, Zhang F, et al. The relationship between serum miR-124-3p, miR-361-5p and clinicopathological characteristics, chemosensitivity and PI3K/AKT/mTOR signal pathway in patients with advanced gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2023, 22(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.008.
- [20] Qin WY, Feng SC, Sun YQ, et al. MiR-96-5p promotes breast cancer migration by activating MEK/ERK signaling [J]. *J Gene Med*, 2020, 22(8): e3188. DOI: 10.1002/jgm.3188.
- [21] Yue CF, Chen JR, Li ZY, et al. microRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPK α 2-FTO-m6A/MYC axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 240. DOI: 10.1186/s13046-020-01731-7.
- [22] 刘丽丹, 蒋先明, 应茜茜, 等. miR-451, miR-133a-3p, miR-96 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2022, 43(11): 1427-1431. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20213410.
- [23] 文俏程, 卢善政, 张蔚林, 等. LncRNA TP53TG1 通过 miR-96/TPM1 轴调控胃癌细胞对 5-FU 的耐药性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(23): 2492-2496. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.23.008.
- [24] 王庆丽. miR-96 在胃癌诊断中的临床意义 [J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(2): 95-97. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.02.034.
- [25] Hoshi H. Management of gastric adenocarcinoma for general surgeons [J]. *Surg Clin North Am*, 2020, 100(3): 523-534. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.004.
- [26] Piazeulo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1106-1117. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.017.
- [27] So J, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population [J]. *Gut*, 2021, 70(5): 829-837. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322065.
- [28] Guevara B, Cogdill AG. Helicobacter pylori: A review of current diagnostic and management strategies [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(7): 1917-1931. DOI: 10.1007/s10620-020-06193-7.
- [29] Gertsen EC, Brenkman H, van Hillegersberg R, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: A multicenter prospective dutch cohort study (PLASTIC) [J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(12): e215340. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5340.

(收稿日期: 2023-08-28)