

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.012

血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 与非小细胞肺癌患者 临床病理特征及预后的关系*

潘宴青¹ 王尊乔¹ 周泽军² 夏宁^{2Δ}

(1 南京医科大学附属脑科医院 / 南京脑科医院胸外科 江苏 南京 210029;

2 南京医科大学附属脑科医院 / 南京脑科医院呼吸科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:研究血清外泌体长链非编码核糖核酸(lncRNA)前列腺癌基因表达标记 1(PCGEM1)、微小核糖核酸(miR)-129-5p 与非小细胞肺癌(NSCLC)患者临床病理特征及预后的关系。**方法:**选取 2016 年 2 月-2018 年 1 月南京脑科医院收治的 125 例 NSCLC 患者作为 NSCLC 组,同期选取体检的 70 例健康人群作为健康组。采集两组静脉血,提取血清外泌体;采用实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达情况;采用 Pearson 相关性分析 lncRNA PCGEM1 与 miR-129-5p 的关系。并分析血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。对 NSCLC 患者行 5 年随访,绘制 Kaplan-Meier 曲线分析预后情况,多因素 Cox 比例风险回归模型分析预后不良危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 预后的预测价值。**结果:**NSCLC 组 lncRNA PCGEM1 相对表达量高于健康组,miR-129-5p 相对表达量低于健康组($P<0.05$)。血清外泌体 lncRNA PCGEM1 相对表达量与 miR-129-5p 表达呈负相关($r=-0.420$, $P<0.05$)。血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达与患者 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,lncRNA PCGEM1 低表达组 5 年生存率 69.05% 高于 lncRNA PCGEM1 高表达组 35.53%,miR-129-5p 高表达组 5 年生存率 68.09% 高于 miR-129-5p 低表达组 33.80%。多因素 Cox 比例风险回归显示,TNM 分期 III 期、有淋巴结转移、lncRNA PCGEM1 高表达、miR-129-5p 低表达为 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。ROC 曲线显示,lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 联合检测对 NSCLC 预后的预测曲线下面积(AUC)为 0.865,预测价值高于两者单独预测。**结论:**NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA PCGEM1 表达上调、miR-129-5p 表达下调,二者表达与 NSCLC 患者 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关,且与患者预后密切相关,对 NSCLC 预后不良具有较好预测价值。

关键词:非小细胞肺癌;血清外泌体;lncRNA PCGEM1;miR-129-5p;临床病理特征;预后

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)03-464-06

Relationship between Serum Exosomes lncRNA PCGEM1, miR-129-5p and Clinical Pathological Characteristics and Prognosis of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer*

PAN Yan-qing¹, WANG Zun-qiao¹, ZHOU Ze-jun², XIA Ning^{2Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University/Nanjing Brain Hospital, Nanjing,

Jiangsu, 210029, China; 2 Department of Respiratory, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University/Nanjing Brain Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum exosomes long non-coding ribonucleic acid (lncRNA) prostate cancer gene expression marker 1 (PCGEM1), micro ribonucleic acid (miR)-129-5p and clinical pathological characteristics and prognosis of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 125 patients with NSCLC who were admitted to Nanjing Brain Hospital from February 2016 to January 2018 were selected as NSCLC group, 70 healthy individuals who were underwent physical examinations were selected as health group during the same period. The venous blood were collected of two groups, and the serum exosomes were extracted. The expression of serum exosomes lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p were detected by the real time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The relationship between lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p was analysed by Pearson correlation. And the relationship between serum exosomes lncRNA PCGEM1, miR-129-5p and clinical pathological characteristics of patients with NSCLC was analyzed. 5 years followed up for patients with NSCLC, the prognosis was analyzed by plotted Kaplan-Meier curve, the risk factors for poor prognosis were analyzed by multivariate Cox proportional risk regression model, and the predictive value of lncRNA PCGEM1

* 基金项目:江苏省卫生健康委医学科研立项项目(ZDXKA2021034)

作者简介:潘宴青(1979-),男,硕士,副主任医师,从事胸外科方向的研究,E-mail:yqpan0504@163.com

Δ 通讯作者:夏宁(1979-),男,本科,副主任医师,从事呼吸内科方向的研究,E-mail:njxkky163@163.com

(收稿日期:2023-06-29 接受日期:2023-07-24)

and miR-129-5p of predicted the NSCLC prognosis was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The relative expression level of lncRNA PCGEM1 of NSCLC group was higher than that of healthy group, while the relative expression level of miR-129-5p was lower than that of healthy group ($P<0.05$). The relative expression level of serum exosomes lncRNA PCGEM1 was negatively correlated with the expression of miR-129-5p ($r=-0.420$, $P<0.05$). The expression of serum exosomes lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p were related to TNM stage, differentiation degree, and lymph node metastasis of patients ($P<0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the 5 years survival rate of lncRNA PCGEM1 low expression group was 69.05% higher than 35.53% of lncRNA PCGEM1 high expression group, and the 5 years survival rate of miR-129-5p high expression group was 68.09% higher than 33.80% of miR-129-5p low expression group. Multivariate Cox proportional risk regression showed that TNM stage III, lymph node metastasis, high expression of lncRNA PCGEM1, and low expression of miR-129-5p were independent risk factors for poor prognosis of patients with NSCLC ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of predicted the NSCLC prognosis by the combined detection of lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p was 0.865, and the predictive value was higher than both separately predicted. **Conclusion:** The expression of serum exosomes lncRNA PCGEM1 of patients with NSCLC is upregulated, while the expression of miR-129-5p is down-regulated, the expression of both is related to TNM stage, differentiation degree, and lymph node metastasis of patients with NSCLC, and closely related to patient prognosis, which has good predictive value for poor prognosis of NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; Serum exosomes; lncRNA PCGEM1; miR-129-5p; Clinical pathological characteristics; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)03-464-06

前言

肺癌为常见恶性肿瘤,发病率与死亡率居全球首位^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)为肺癌常见类型,占其80%以上^[2]。NSCLC早期症状不明显,大多数患者确诊时已为中晚期,此时患者即便采取手术联合化疗等综合治疗,其5年生存率仍较低^[3]。外泌体为细胞外囊泡,有脂质双分子层膜结构,存在于血液、尿液等人体体液中^[4]。外泌体能调节形态发出信号、遗传物质传递、免疫细胞招募等,在细胞外环境中发挥重要细胞生物学功能^[5]。研究显示^[6],外泌体能调控癌细胞恶性生物学行为,对早期诊断肿瘤与预后评估具有促进作用。非编码核糖核酸(RNA)包括微小RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)等,能调控基因表达,两者相互作用在恶性肿瘤发生发展中也发挥重要作用^[7]。lncRNA前列腺癌基因表达标记1(PCGEM1)为特异性表达在前列腺的基因,也是于前列腺癌中发现的首个肿瘤相关lncRNA,研究发现PCGEM1的减弱凋亡反应及促进细胞增殖功能与肿瘤发生发展有关,还与成纤维细胞功能亢进有关^[8]。miR-129-5p异常表达与卵巢癌^[9]、胶质瘤^[10]等多种癌细胞增殖有关。miR-129-5p可通过靶向下调LARP1表达抑制肺癌细胞增殖灶、侵袭等^[11],但其在肺癌中的恶性生物学作用机制尚不明确。为此,本研究通过比较血清外泌体lncRNA PCGEM1、miR-129-5p在NSCLC中的表达情况,并分析其与患者临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月-2018年1月南京脑科医院收治的125例NSCLC患者作为NSCLC组,纳入标准:(1)符合《2015年肺癌诊疗指南》标准^[12],且经组织病理检查确诊为NSCLC;(2)TNM分期I-III期,入院前无抗肿瘤治疗史;(3)病理资料完整,患者或其家属知情同意。排除标准:(1)合并其他肺部感染

疾病;(2)伴有自身免疫性疾病;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)近期接受放疗;(5)精神疾病。125例NSCLC患者中男74例、女51例;年龄为32~71岁,平均(60.84±6.02)岁;肿瘤直径:≤3 cm 37例、>3 cm 88例;基因突变类型:表皮生长因子受体(EGFR)突变55例、渐变性淋巴瘤激酶(ALK)突变39例、鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)突变24例、其他7例;病理类型:鳞癌69例、腺癌56例;吸烟史49例;TNM分期:I期37例、II期49例、III期39例;分化程度:低分化53例、中分化72例;淋巴结转移86例。同期选取体检的70例健康人群作为健康组,其中男41例、女29例;年龄为33~70岁,平均(60.29±6.91)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究取得南京市胸科医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

(1)标本采集: NSCLC组于初诊、健康组于体检当日取空腹静脉血,24 h内离心处理,取其上层血清,放于-80℃冰箱中保存备用。(2)血清外泌体提取与鉴定:溶解冷冻血清,以3000 r/min速度离心15 min,摒弃沉淀和脂质层;取500 μL放置EP管内,加SBI沉淀剂混匀,在4~8℃下静置半小时,高速离心后去除上清液,用吸头将沉淀铺开在管壁。(3)实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测血清外泌体lncRNA PCGEM1、miR-129-5p:按Trizol试剂盒(赛默飞世尔科技公司)说明书操作提取组织总RNA,按信使RNA(mRNA)反转录试剂盒操作将RNA反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA),配制反应体系,加样。反应体系:SYBR Premix Ex Taq II(2×)10 μL、cDNA2.0 μL、上下游引物0.8 μL、ROX Reference Dye II(50×)0.4 μL、ddH₂O 6.0 μL。完成后放入荧光定量PCR仪上反应,设置:95℃下30 s,95℃下15 s,60℃下15 s,72℃下15 s,一共40个循环,在72℃下反应10 min。引物序列:lncRNA PCGEM1上游引物5'-ACTGTCTCCCAACCCTTGTA-3',下游引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';miR-129-5p上游引物5'-TGGC-TAGCTCAGGGCTTCAG-3',下游引物5'-TGAAAACCTTTAC-

CCCAGGA-3';以 U6 为内参基因,上游引物 5'-CGTCGACGT-GCATGCACG-3',下游引物 5'-GCTTAAGCTAGCTAGCGC-3'。反应结束后收集其数据,分析获得的数据 Ct 值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达量。(4) 治疗方法: NSCLC 患者给予注射用培美曲塞二钠(南京制药厂有限公司,国药准字 H20080177,规格 0.5 g 以培美曲塞计)+注射用卡铂(江苏联环药业股份有限公司,国药准字 H20034064,规格 100 mg)化疗,每周放疗 1 次,基于放化疗基础上使用吉非替尼或贝伐珠单抗靶向治疗;后对患者实施肺癌根治术。不可手术的 III 期患者在化疗基础上给予信迪利单抗等 PD-1 抑制剂进行免疫治疗。

1.3 随访

患者出院后通过电话或门诊复查方式行 5 年随访,前 2 年每 3-6 个月随访 1 次,后 3 年每 6-12 个月随访 1 次,随访截止 2023 年 1 月或患者死亡,统计患者生存情况。

表 1 两组血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the expression of lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p in two groups of serum exosomes($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	lncRNA PCGEM1	miR-129-5p
Health group	70	1.15± 0.30	1.04± 0.22
NSCLC group	125	2.36± 0.74	0.51± 0.17
t		16.074	17.449
P		<0.001	<0.001

2.2 相关性分析

Pearson 相关分析显示,血清外泌体 lncRNA PCGEM1 相对表达量与 miR-129-5p 表达呈负相关($r=-0.420, P<0.05$)。

2.3 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达与临床病

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用 n(%)表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析 lncRNA PCGEM1 与 miR-129-5p 的关系,绘制 Kaplan-Meier 曲线分析 NSCLC 患者预后,单因素多因素 Cox 比例风险回归模型分析预后不良危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 患者预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达比较

NSCLC 组 lncRNA PCGEM1 相对表达量高于健康组,miR-129-5p 相对表达量低于健康组($P<0.05$)。见表 1。

理特征关系

lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达量与患者性别、年龄、肿瘤直径、病理类型、吸烟无关($P>0.05$),而与 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达与临床病理特征关系($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Relationship between the expression of serum extracellular lncRNA PCGEM1, miR-129-5p and clinical pathological characteristics($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	lncRNA PCGEM1 expression	t(F)	P	miR-129-5p expression	t(F)	P
Gender			1.169	0.245		-0.753	0.453
Male	74	2.31± 0.53			0.50± 0.15		
Female	51	2.43± 0.61			0.52± 0.14		
Age(years)			1.326	0.187		1.668	0.098
<60	46	2.25± 0.71			0.54± 0.18		
≥60	79	2.42± 0.68			0.49± 0.15		
Tumor diameter(cm)			0.655	0.514		0.968	0.335
≤3	37	2.33± 0.75			0.53± 0.18		
>3	88	2.37± 0.69			0.50± 0.13		
Pathological type			1.198	0.233		1.352	0.179
Squamous cell carcinoma	69	2.29± 0.76			0.49± 0.16		
Adenocarcinoma	56	2.45± 0.72			0.53± 0.17		
Smoke			1.010	0.314		0.599	0.550

Yes	49	2.44± 0.69			0.48± 0.20	
No	76	2.31± 0.71			0.53± 0.17	
TNM stage			15.458	0.000		4.640 0.011
Stage I	37	1.89± 0.45			0.57± 0.13	
Stage II	49	2.45± 0.63			0.50± 0.18	
Stage III	39	2.69± 0.81			0.46± 0.22	
Degree of differentiation			3.027	0.003		4.608 0.000
Poorly differentiated	53	2.58± 0.84			0.44± 0.11	
Medium to high differentiation	72	2.20± 0.42			0.56± 0.18	
Lymph node metastasis			6.437	0.000		3.433 0.001
Yes	86	2.79± 0.68			0.43± 0.13	
No	39	2.17± 0.39			0.55± 0.20	

2.4 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 与 NSCLC 患者预后分析

125 例患者随访 12~60 个月,平均(31.38± 4.20)个月,失访 7 例;期间死亡 62 例,5 年生存率为 47.46%(56/118)。分别以 lncRNA PCGEM1 相对表达量均值 2.36、miR-129-5p 相对表达量均值 0.51 为临界值,将患者分为 lncRNA PCGEM1 低表达组(表达量<2.36)与高表达组(表达量≥2.36),分别为 42

例、76 例,miR-129-5p 低表达组(表达量<0.51)与高表达组(表达量≥0.51),分别为 71 例、47 例。Kplan-Meier 生存曲线显示,lncRNA PCGEM1 低表达组 5 年生存率 69.05%(29/42) 高于 lncRNA PCGEM1 高表达组 35.53%(27/76),miR-129-5p 高表达组 5 年生存率 68.09%(32/47) 高于 miR-129-5p 低表达组 33.80%(24/71)($P<0.05$)。见图 1-2。

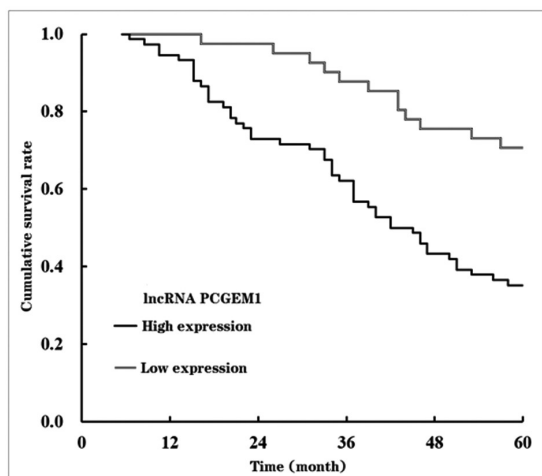


图 1 lncRNA PCGEM1 高低表达的生存曲线

Fig.1 Survival curve of high and low expression of lncRNA PCGEM1

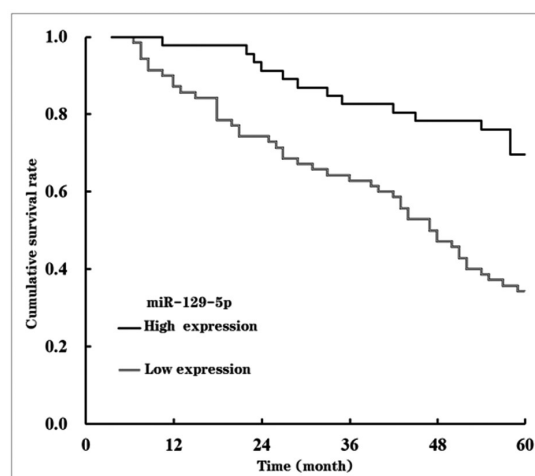


图 2 miR-129-5p 高低表达的生存曲线

Fig.2 Survival curve of high and low expression of miR-129-5p

2.5 NSCLC 患者预后的影响因素分析

回归设计:建立单因素及多因素 COX 比例风险回归模型,以本研究资料为样本,以 NSCLC 患者预后为应变量,赋值死亡=1,生存=0。生存期=t。参考前述表 1 表 2 及临床关注点选择了包括 lncRNA PCGEM1 表达、miR-129-5p 表达及若干临床指标作为自变量。其中多因素回归采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10, \alpha_{入选}=0.05$ 。单因素回归结果:肿瘤直径、临床分期、分化程度、有淋巴结转移、lncRNA PCGEM1 高表达、miR-129-5p 低表达为预后不良影响因素($P<0.05$);多因素 Cox 回归结果:TNM 分期 III 期、有淋巴结转移、lncRNA PCGEM1 高表达、miR-129-5p 低表达为患者

预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.6 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 预后的预测价值

进一步探讨血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 预后的预测价值:以死亡者(n=62)为阳性样本,以生存者(n=56)为阴性样本,行 ROC 分析。分析结果显示:血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 两指标单独及联合应用时:ROC-AUC(0.95CI)分别为 0.729(0.504~0.941)、0.781(0.587~0.977)、0.865(0.785~0.945),显见联合应用诊断效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见表 4 和图 3。

表 3 NSCLC 患者预后不良的单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox proportional risk regression analysis of poor prognosis in NSCLC patients

Variable	Assignment	Univariate Cox		Multivariate Cox	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Gender	Female=0, Male=1	1.210(0.922~1.588)	0.168	-	-
Age	< 60 years=0,	1.421(0.904~2.232)	0.128	-	-
	≥ 60 years=1				
Tumor diameter	≤ 3 cm=0,	1.948(1.266~2.998)	0.002	-	-
	> 3 cm=1				
Pathological type	Squamous cell carcinoma=0,	1.352(0.877~2.087)	0.172	-	-
	Adenocarcinoma=1				
TNM stage	Stage I~II=0,	2.203(1.375~3.530)	0.001	1.731(1.161~2.582)	0.007
	Stage III=1				
Degree of differentiation	Medium to high differentiation=0,	1.950(1.346~2.827)	0.000	-	-
	Poorly differentiated=1				
Lymph node metastasis	No=0, Yes=1	2.347(1.472~3.742)	0.000	1.962(1.359~2.834)	0.000
lncRNA PCGEM1 expression	Low expression=0,	3.048(1.493~6.215)	0.002	2.553(1.527~4.267)	0.000
	High expression=1				
miR-129-5p expression	High expression=0,	2.809(1.639~4.817)	0.000	2.326(1.468~3.684)	0.000
	Low expression=1				

表 4 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 预后的预测价值

Table 4 Predictive value of serum extracellular lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p for the prognosis of NSCLC

Index	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
lncRNA PCGEM1	0.711	0.5(2.36)	0.726(45/62)	0.696(39/56)	0.422	0.712(84/118)
miR-129-5p	0.778	0.5(0.51)	0.806(50/62)	0.750(42/56)	0.556	0.780(92/118)
Combined	0.865(0.785~0.945)	2.4	0.887(55/62)	0.839(47/56)	0.726	0.864(102/118)

Note: 0.5 represents the threshold of the actual input dummy variable, and the threshold brackets represent the threshold of the actual expression level value.

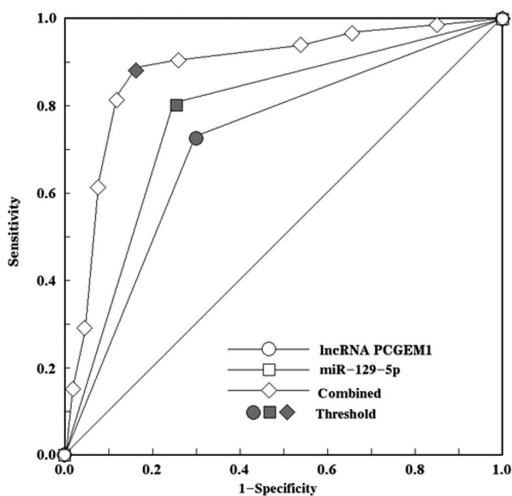


图 3 血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对 NSCLC 预后评估的 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve of serum extracellular lncRNA PCGEM1 and miR-129-5p for prognostic evaluation of NSCLC

Note: The two indicators used separately were inputted in the form of binary data for ROC analysis, so the ROC chart was a single point line chart.

3 讨论

肺癌为威胁生命健康的恶性肿瘤,我国为肺癌发病例数最多国家,发病与死亡率逐年上升^[13,14]。目前筛查 NSCLC 的主要方式有影像学检查、肿瘤标志物、支气管镜活检等,但影像学的特异度较低,容易漏诊早期无特异性患者,支气管镜为侵入性操作,不适合作为常规筛查手段;癌胚抗原、细胞角蛋白 19 等常用肿瘤标志物在临床实践中发现其灵敏度与特异度相对较低^[15]。故寻找新型生物学肿瘤标志物对 NSCLC 早期诊断与预后评估具有重要意义。外泌体在人体体液中广泛存在,含 lncRNA、miRNA 等多种生物活性分子,能反映来源细胞的病理状态,是具有潜力的新型诊断生物标志物,可应用于多种疾病诊断治疗^[16]。本研究通过比较 NSCLC 患者与健康人群血清外泌体 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达情况,分析两者的相关性,再根据 NSCLC 患者临床特征,对其预后进一步研究,分析 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 对预后的预测价值。

lncRNA 表达变化为肿瘤发生驱动的重要因素,在不同阶段参与基因表达调控,lncRNA 作为信号分子可与蛋白质结合

形成复合物,并调节下游基因转录,异常 lncRNA 表达于肿瘤进展中发挥重要作用^[7]。异常表达的 lncRNA 定位决定其对靶基因的不同水平调控作用,其通过调控靶基因表达可调节修饰靶蛋白稳定性,且对肿瘤发生发展的重要通路进行调控可促进 NSCLC 发生^[8]。研究指出^[9],PCGEM1 在 NSCLC 中可促进肿瘤细胞增殖、迁移。lncRNA PCGEM1 对卵巢癌^[20]、口腔鳞癌^[21]等有致癌作用。PCGEM1 是 lncRNA 中前列腺癌的启动子,余丹^[22]等人研究中发现,lncRNA PCGEM1 在肺癌组织和细胞系中呈高表达,并影响肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和迁移,且其可能通过调节 TGFβ2/Smad2 信号通路促进肺癌的进展。本研究中 NSCLC 组 lncRNA PCGEM1 相对表达量高于健康组,提示 lncRNA PCGEM1 在 NSCLC 发生发展中可能发挥重要作用。原因可能为 PCGEM1 表达可通过抑制 PARP 裂解与延迟肿瘤抑制因子 p53、p21 诱导,进而抑制阿霉素诱导的细胞凋亡,下调 PCGEM1 可通过结合 miR-129-5p 降低细胞对化疗的耐药性,而 NSCLC 中细胞发生增殖、侵袭等恶性生物学行为,导致 lncRNA PCGEM1 表达上调^[23]。

miRNA 为内源性非编码单链 RNA,成熟 miRNA 能参与形成沉默复合体,与下游靶基因结合后降低靶基因稳定性,于转录后调控靶基因表达,进而参与多种疾病发生发展过程^[24]。研究表明,miR-129-5p 在肺腺癌中低表达,其表达与 TNM 分期、预后等有关^[25]。本研究中 NSCLC 组 miR-129-5p 相对表达量低于健康组,原因为 miR-129-5p 可能发挥抑癌基因作用,当肿瘤发生后,体内抑癌基因作用减弱而导致 miR-129-5p 下调,对肿瘤发展具有促进作用^[26]。李黎^[27]等人指出,LINC00319 低表达可靶向调控 miR-129-5p 表达以促进放射诱导的细胞凋亡,增强肿瘤细胞放射敏感性,在 NSCLC 中通过靶向调控 miR-129-5p 发挥放疗抵抗作用,可能也是本研究 miR-129-5p 下调的原因之一。经相关性分析,lncRNA PCGEM1 相对表达量与 miR-129-5p 表达呈负相关,提示两者可能共同参与 NSCLC 进展。研究发现,肿瘤细胞 lncRNA PCGEM1 过表达可作为 miRNA 海绵以调节 miR-129-5p 的功能,进而抑制 miR-129-5p 的抑癌基因功能,对癌细胞增殖侵袭等生物学行为有促进作用^[28]。Zhang T 研究发现^[29],PCGEM1 可促进肿瘤细胞的侵袭性和转移性,而 miR-129-5p 能逆转这一过程,两者在病理过程中作用相反,与本研究结果相符。目前有关两者在 NSCLC 中相互作用机制尚不明确,需进一步深入研究。

本研究中 lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 表达量与患者 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移有关,生存分析发现,lncRNA PCGEM1 高表达、miR-129-5p 低表达与患者预后不良有关,且为其独立危险因素。原因为 lncRNA PCGEM1 表达上调后 lncRNA PCGEM1 参与肿瘤发病过程,可能在其发展中发挥促进作用^[30];miR-129-5p 可有效抑制 NSCLC 癌细胞生长并诱导其凋亡,两者高低表达对 NSCLC 细胞增殖侵袭等过程密切相关^[31]。lncRNA PCGEM1、miR-129-5p 联合检测对 NSCLC 预后的预测 AUC 为 0.865,灵敏度、特异度分别为 88.7%、83.9%,提示两者联合对 NSCLC 预后的预测价值较高。

综上所述,NSCLC 患者血清外泌体 lncRNA PCGEM1 表达上调,miR-129-5p 表达下调,两者呈负相关,与 NSCLC 患者 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移及预后有关,且对 NSCLC 预

后不良具有较好预测价值。

参考文献(References)

- [1] 刘枫林,马伟.肺癌患者临床流行病学及病理学特点分析[J].中国病案,2021,22(5):53-55.
- [2] Relli V, Trerotola M, Guerra E, et al. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Trends Mol Med, 2019, 25 (7): 585-594.
- [3] 孙大强,陈平雁,刘伦旭,等.11958 例 I~IIIA 期非小细胞肺癌手术患者不同随访方式 5 年生存率比较的多中心真实世界研究[J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(6):615-622.
- [4] DOYLE LM, WANG MZ. Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis[J]. Cells, 2019, 8(7): 727.
- [5] 高翔,楚佳奇,王家丰,等.间充质干细胞来源外泌体对脑内小胶质细胞极化和炎症因子释放的影响及机制研究[J].现代生物医学进展,2021,21(20):3809-3813.
- [6] ZHANG L, YU D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871 (2): 455-468.
- [7] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4): 625-639.
- [8] 高欣,张显赫,于少博,等.肿瘤中前列腺癌基因表达标记物 1 的调控作用研究[J].中国医药,2022,17(7):1116-1120.
- [9] 黄锦,刘佳淑,王文平,等.miR-129-5p 在卵巢癌组织中的表达及其生物学作用[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(3):264-266.
- [10] 梁文康,史岩,王佳甲,等.miR-129-5p 在胶质瘤中的表达及其对胶质瘤细胞糖代谢与生长的影响 [J]. 江苏医药,2013,39(22):2661-2664.
- [11] 杨士杰,刘春盛,高丽环,等.miR-129-5p 靶向 LARP1 基因调控肺癌细胞顺铂耐药[J].西部医学,2020,32(9):1298-1303.
- [12] 陆舜,虞永峰,纪文翔.2015 年肺癌诊疗指南:共识和争议[J].解放军医学杂志,2016,41(1):1-6.
- [13] WU F, WANG L, ZHOU C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40-46.
- [14] 赵健,刘利群,艾飞玲,等.中国 2013-2018 年 ≥30 岁居民肺癌死亡率变化轨迹分析[J].中国公共卫生,2021,37(10):1495-1500.
- [15] 赵泽坤,周志明,王建雄,等.影像学检查指标、血清肿瘤标志物、细胞分子标志物在 ICC 淋巴结转移预测中的应用进展[J].山东医药,2023,63(12):92-95.
- [16] 丁旭,张浩天,杨凯哲,等.外泌体在肺相关疾病中的诊治作用及其分子机制研究进展 [J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(5):725-730.
- [17] 吴佳明,王金格,黄晶晶,等.lncRNA 通过肿瘤相关巨噬细胞极化影响肿瘤生长的机制研究进展 [J]. 现代肿瘤医学,2022,30(8):1487-1490.
- [18] 许木丽,邵文琳.肺癌中反义 lncRNA 介导其靶基因表达的机制研究进展[J].肿瘤学杂志,2023,29(2):95-105.
- [19] WEN H, FENG H, MA Q, et al. Retraction Note: lncRNA PCGEM1 induces proliferation and migration in non-small cell lung cancer cells through modulating the miR-590-3p/SOX11 axis[J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 385.
- [20] 杨长香,韩自旺,史天云.长链非编码 RNA PCGEM1 及信号传导转录激活因子 3 在卵巢癌中的表达及意义[J].安徽医药,2021,25(11):2256-2260,2336.

- without Acute Myocardial Infarction [J]. *Clin Chem*, 2023, 69(6): 649-660.
- [21] Quarti-Trevano F, Biffi A, Bonzani M, et al. Neuroadrenergic activation in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(11): 2281-2289.
- [22] Kim J, An S, Kim Y, et al. Surface Active Salivary Metabolites Indicate Oxidative Stress and Inflammation in Obstructive Sleep Apnea[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2023, 15(3): 316-335.
- [23] Li T, Jin J, Pu F, et al. Cardioprotective effects of curcumin against myocardial I/R injury: A systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111459.
- [24] 贺茜, 彭翔, 冯洁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对慢性心力衰竭患者心功能及血清胱抑素 C 水平的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(10): 1515-1518.
- [25] Zhang L, Hao Y. The correlation of the peripheral blood NT-proBNP and NF- κ B expression levels with the myocardial infarct area and the post-treatment no-reflow in acute myocardial infarction patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4561-4572.
- [26] Werhahn SM, Becker C, Mende M, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(1): 100-109.
- [27] Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers [J]. *Kardiologija*, 2021, 61(11): 77-88.
- [28] Xu L, Keenan BT, Maislin D, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea and Positive Airway Pressure Therapy on Cardiac Remodeling as Assessed by Cardiac Biomarker and Magnetic Resonance Imaging in Nonobese and Obese Adults[J]. *Hypertension*, 2021, 77(3): 980-992.
- [29] Gong H, Lyu X, Dong L, et al. Obstructive Sleep Apnea Impacts Cardiac Function in Dilated Cardiomyopathy Patients Through Circulating Exosomes[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 699764.
- [30] Zhu T, Han Q, Zhang X, et al. Effects of Xinnaoning combined with trimetazidine on the levels of CK and its isoenzymes, AST, ALT and LDH in patients with myocardial ischemia[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2875-2882.

(上接第 469 页)

- [21] 陈苑, 景向东, 刘彩奇, 等. lncRNA PCGEM1 对口腔鳞癌细胞生物学行为的调控作用 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(4): 329-334.
- [22] 余丹, 周靖, 汤显斌. lncRNA PCGEM1 对肺癌 A549 细胞恶性生物学行为的影响及其作用机制 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(6): 646-652.
- [23] 李双君, 付文超, 刘宇轩, 等. LncRNA 与肿瘤新辅助化疗效果相关性研究进展[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(6): 129-132.
- [24] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer[J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662.
- [25] 张建海, 王巍, 王前, 等. MiR-129-5p 在肺腺癌中的表达及其临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(12): 2110-2114.
- [26] LI G, XIE J, WANG J. Tumor suppressor function of miR-129-5p in lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5777-5783.
- [27] 李黎, 姚莹莹, 李向阳, 等. LINC00319 低表达通过靶向调控 miR-129-5p 对非小细胞肺癌 A549 细胞放射敏感性的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(7): 1187-1192.
- [28] FU Q, WANG F, YANG J, et al. Long non-coding RNA-PCGEM1 contributes to prostate cancer progression by sponging microRNA miR-129-5p to enhance chromatin licensing and DNA replication factor 1 expression[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9411-9424.
- [29] ZHANG T, PIAO HY, GUO S, et al. LncRNA PCGEM1 enhances metastasis and gastric cancer invasion through targeting of miR-129-5p to regulate P4HA2 expression[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 116: 104487.
- [30] GUAN B, CHEN F, WU Z, et al. lncRNA PCGEM1 Regulates the Progress of Colorectal Cancer through Targeting miR-129-5p/SOX4 [J]. *Dis Markers*, 2022, 40(2022): 2876170.
- [31] 孙永梅, 焦鹏. miR-129-5p 对非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭的影响及其作用机制研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(2): 192-196, 201.