

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.024

甲状腺癌组织 miR-338-3p、RAB23 表达与临床病理特征及预后的关系*

曹守纪 王昭昕 王岩 高希涛 李淑琴

(徐州医科大学附属连云港医院甲状腺外科 江苏 连云港 222000)

摘要 目的:探讨甲状腺癌(TC)组织微小核糖核酸-338-3p(miR-338-3p)、Ras 癌基因家族成员 23(RAB23)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**收集 217 例 TC 患者术中切除的 TC 组织、癌旁组织。检测 TC 组织和癌旁组织中 miR-338-3p 和 RAB23 mRNA 表达。分析 miR-338-3p 和 RAB23 mRNA 表达与 TC 临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 法对高/低 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达组 TC 患者进行生存分析。多因素 Cox 回归分析 TC 患者预后不良的影响因素。**结果:**与癌旁组织比较,TC 组织中 miR-338-3p 表达降低,RAB23 mRNA 表达升高($P<0.05$)。miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。随访 3 年,217 例 TC 患者 3 年总生存率为 83.41%(181/217)。miR-338-3p 高表达组 3 年总生存率高于 miR-338-3p 低表达组,RAB23 mRNA 高表达组 3 年总生存率低于 RAB23 mRNA 低表达组($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,miR-338-3p <0.62 、RAB23 mRNA ≥ 2.13 、淋巴结转移、TNM 分期 III~IV 期、甲状腺低/未分化癌为 TC 患者预后不良的独立危险因素。**结论:**TC 组织中 miR-338-3p 呈低表达、RAB23 mRNA 呈高表达,是 TC 患者预后不良的危险因素,二者与 TC 患者病理类型、TNM 分期、淋巴结转移有关。

关键词:甲状腺癌;微小核糖核酸-338-3p;Ras 癌基因家族成员 23;病理特征;预后

中图分类号:R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3897-03

Relationship between the Expression of miR-338-3p and RAB23 in Thyroid Cancer Tissues and Clinicopathological Features and Prognosis*

CAO Shou-ji, WANG Zhao-xin, WANG Yan, GAO Xi-tao, LI Shu-qin

(Department of Thyroid Surgery, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang, Jiangsu, 222000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of microribonucleic acid-338-3p (miR-338-3p) and Ras oncogene family member 23 (RAB23) in thyroid cancer (TC) tissues and clinicopathological features and prognosis. **Methods:** The intraoperatively resected TC tissues and adjacent tissues from 217 TC patients were collected. The expressions of miR-338-3p and the expressions of RAB23 mRNA in TC tissues and adjacent tissues were detected. The relationship between the expression of miR-338-3p and the expressions of RAB23 mRNA and the clinicopathological features of TC was analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival of TC patients with high / low miR-338-3p and RAB23 mRNA expression. The influencing factors of poor prognosis in TC patients were analyzed by multivariate Cox regression. **Results:** Compared with adjacent tissues, the expression of miR-338-3p in TC tissues was decreased, and the expression of RAB23 mRNA was increased ($P<0.05$). The expression of miR-338-3p and RAB23 mRNA was related to pathological type, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). After 3 years of follow-up, the 3-year overall survival rate of 217 TC patients was 83.41%(181/217). The 3-year overall survival rate in miR-338-3p high expression group was higher than that in miR-338-3p low expression group, and the 3-year overall survival rate in RAB23 mRNA high expression group was lower than that in RAB23 mRNA low expression group ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that, miR-338-3p <0.62 , RAB23 mRNA ≥ 2.13 , lymph node metastasis, TNM stage III~IV and low-thyroid/undifferentiated carcinoma were independent risk factors for poor prognosis in TC patients. **Conclusion:** The low expression of miR-338-3p and the high expression of RAB23 mRNA in TC tissues are risk factors for poor prognosis of TC patients, TNM stage and lymph node metastasis of TC patients.

Key words: Thyroid cancer; Microribonucleic acid-338-3p; Ras oncogene family member 23; Pathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3897-03

前言

甲状腺癌(TC)常见于头颈部,发病率较高,且多发于女性群体^[1]。甲状腺癌根治术是治疗 TC 的主要手段,绝大多数 TC

患者预后较为理想,但仍有部分患者预后较差^[2]。微小核糖核酸(miRNA)在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用。研究表明,miR-338-3p 抑制甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 的增殖、侵袭、迁移和上皮-间质转化^[3]。相关研究发现,miR-338-3p 为 TC 的

* 基金项目:江苏省社会发展面上项目(BE2019693)

作者简介:曹守纪(1991-),男,博士,住院医师,研究方向:甲状腺癌,E-mail: csj1098@163.com

(收稿日期:2024-06-28 接受日期:2024-07-20)

差异表达基因^④。Ras 癌基因家族成员 23(RAB23)是一种小鸟苷三磷酸酶,能通过调节细胞信号传导、细胞极性、细胞内运输等途径参与 TC 发生、发展^⑤。本研究拟观察 TC 组织中 miR-338-3p 及 RAB23 mRNA 表达,并探讨其与 TC 临床病理特征及预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月-2020 年 12 月我院收治的 217 例 TC 患者。本研究经我院医学伦理委员会批准。患者年龄范围 33~69 岁,平均(50.36±5.12)岁;女 160 例、男 57 例;≥ 55 岁者、<55 岁者分别有 47 例、170 例;TNM 分期^⑥: I ~ II 期/III ~ IV 期为 173 例/44 例。纳入标准:(1)经病理组织学检查确诊为 TC;(2)行甲状腺全切或近全切除术;(3)年龄>18 周岁。排除标准:(1)继发性、转移性 TC 或合并其他部位原发性肿瘤者;(2)合并其他甲状腺疾病;(3)炎症细胞浸润癌旁组织者;(4)合并急、慢性感染疾病。

1.2 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达检测

收集 TC 患者术中切除的癌组织和对应癌旁组织(距离癌组织 ≥ 2 cm),液氮下研磨成末,加入 QIAzol 试剂提取组织总 RNA。采用超微量紫外分光光度计鉴定 RNA 浓度,纯度合格后,使用 cDNA 合成试剂转录合成 cDNA。然后使用 qPCR Mix 试剂配制聚合酶链反应(PCR)体系,采用 PCR 仪进行 PCR 反应。以 2^{-ΔΔCT} 法计算 miR-338-3p、RAB23 mRNA 相对表达量。

1.3 随访及分组

通过电话或门诊方式对患者进行随访,随访 3 年。随访截止时间为 2023 年 12 月,随访终点为随访时间结束或随访患者死亡,统计患者 3 年总生存率。根据 TC 组织中 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达均值将患者分为高/低 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达组。

1.4 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件。计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,行 t 检验 /F 检验。计量资料以 "例(%)" 表示,行卡方检验。Kaplan-Meier 法对高/低 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达组 TC 患者进行生存分析;多因素 Cox 回归分析 TC 患者预后不良的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达比较

TC 组织中 miR-338-3p 表达 (0.62±0.11) 低于癌旁组织 (1.06±0.18);RAB23 mRNA 表达 (2.13±0.42) 高于癌旁组织 (0.99±0.10),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达与 TC 临床病理特征的关系

miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达与年龄、性别无关 ($P > 0.05$),与淋巴结转移、TNM 分期、病理类型有关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达与 TC 临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Relationship between the expression of miR-338-3p, RAB23 mRNA and the clinicopathological features of TC($\bar{x} \pm s$)

Projects	n	miR-338-3p	F/t	P	RAB23 mRNA	F/t	P
Gender			0.575	0.566		-0.611	0.542
Male	57	0.63±0.12			2.10±0.51		
Female	160	0.62±0.11			2.14±0.39		
Age			-1.282	0.201		1.153	0.250
≥ 55 years old	47	0.60±0.11			2.19±0.49		
<55 years old	170	0.62±0.09			2.11±0.40		
Pathology type			28.529	<0.001		11.260	<0.001
Differentiated thyroid carcinoma	194	0.71±0.11			2.07±0.39		
Medullary thyroid carcinoma	19	0.56±0.06 ^a			2.33±0.17a		
Low-thyroid/undifferentiated carcinoma	4	0.44±0.10 ^{ab}			2.81±0.37 ^{ab}		
I ~ II stage	173	0.64±0.10			2.06±0.44		
III ~ IV stage	44	0.59±0.07			2.22±0.38		
Lymph node metastasis			-3.683	<0.001		3.676	<0.001
Yes	97	0.59±0.11			2.24±0.34		
No	120	0.64±0.09			2.04±0.44		

Note: Compared with differentiated thyroid carcinoma, ^a $P < 0.05$; Compared with medullary thyroid carcinoma, ^b $P < 0.05$.

2.3 高/低 miR-338-3p、RAB23 mRNA 表达组 TC 患者生存分析
miR-338-3p 高表达组(≥ 0.62, 100 例)和 miR-338-3p 低表

达组 (<0.62, 117 例)3 年总生存率分别为 94.00%(94/100)、74.36%(87/117);RAB23 mRNA 高表达组 (≥ 2.13, 110 例)和

RAB23 mRNA 低表达组 (<2.13, 107 例)3 年总生存率分别为 73.64% (81/110)、93.46% (100/107);Kaplan-Meier 法分析结果显示,miR-338-3p 高表达组 3 年总生存率高于 miR-338-3p 低表达组,RAB23 mRNA 高表达组 3 年总生存率低于 RAB23 mRNA 低表达组 (Log-rank χ^2 值 =15.362、15.742, P 值均 < 0.001)。

2.4 TC 患者预后不良的单因素和多因素 Cox 回归分析

以 TC 患者的预后状态为因变量 (预后不良 / 良好 =1/0),以表 1 中 TC 患者临床病理特征和 miR-338-3p、RAB23 mRNA (均为连续型变量,原值输入)为自变量,构建单因素和多因素 Cox 回归模型。结果显示,miR-338-3p<0.62 (HR=0.292,95% CI=0.121~0.702)、RAB23 mRNA \geq 2.13 (HR=2.842,95% CI=1.331~6.071)、淋巴结转移 (HR=3.248,95% CI=1.536~6.866)、TNM 分期 III~IV 期 (HR=3.213,95% CI=1.503~6.870)、甲状腺低 / 未分化癌 (HR=3.510,95% CI=1.122~10.982)为 TC 患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$)。

3 讨论

目前,甲状腺切除联合或不联合放射性碘治疗 (针对中高危及具备摄碘能力患者采取联合治疗)仍然是 TC 最有效的治疗方法,但部分患者预后较差^[7]。miRNA 可调控基因表达水平,进而参与 TC 发生发展^[8]。口腔癌细胞中 miR-338-3p 呈低表达,能靶向蛋白磷酸酶 Mg²⁺/Mn²⁺ 依赖性 1B 抑制口腔癌细胞增殖和诱导其凋亡^[9]。本研究结果显示,TC 组织中 miR-338-3p 呈低表达,是 TC 患者预后不良的独立危险因素,其与病理类型、TNM 分期和淋巴结转移有关,且 miR-338-3p 高表达组 3 年总生存率显著增加,这说明 miR-338-3p 高表达能抑制 TC 恶性进展和改善预后。分析原因,miR-338-3p 能靶向下调沉默信息调节因子 6,通过 BRAF/ 细胞外调节激酶 / 髓样细胞白血病因子 1 信号通路抑制 TC 细胞增殖、侵袭、迁移和上皮 - 间质转化,进而抑制 TC 恶性进展和改善预后^[10]。

RAB23 是 Ras 癌基因家族的重要成员,其异常表达可通过调节信号通路、肿瘤微环境等途径参与多种恶性肿瘤的发生发展^[9]。食管鳞癌中 RAB23 高表达,敲低 RAB23 能阻断黏着斑等相关信号通路,抑制食管鳞癌细胞的侵袭、迁移和黏附^[11]。肝细胞癌中 RAB23 高表达,敲低 RAB23 能阻断音猬因子 (SHH) 信号通路,抑制肝细胞癌细胞增殖和促进凋亡^[12]。本研究结果显示,TC 组织 RAB23 mRNA 呈高表达,是 TC 患者预后不良的独立危险因素,其与病理类型、TNM 分期和淋巴结转移有关,且 RAB23 mRNA 高表达组 3 年总生存率显著降低,这说明 RAB23 mRNA 高表达会促进 TC 恶性进展和预后不良。分析原因,RAB23 能激活 Wnt / SHH 等信号通路,改变信号通路下游多种基因表达,调节细胞间相互作用和细胞外基质的合成成分

解改变肿瘤微环境,促进 TC 细胞增殖、侵袭和迁移,通过血管生成、细胞外基质重塑等过程促进 TC 细胞的恶性进展,导致 TC 恶性进展和预后不良^[13]。

综上所述,TC 组织中 miR-338-3p 表达降低,RAB23 mRNA 表达升高,其与 TC 患者的病理类型、TNM 分期、淋巴结转移和预后不良有关,miR-338-3p 和 RAB23 可能共同参与 TC 发生发展。

参考文献 (References)

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357, 1363.
- [3] 李涛, 李佳, 潘婧, 等. miR-338-3p 对甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 增殖、侵袭、迁移和上皮 - 间质转化的调控作用 [J]. 检验医学, 2022, 37(6): 583-589.
- [4] 王文静, 王晓霏, 刘利英, 等. miR-338-3p 在恶性肿瘤中的表达异常及其表观遗传组蛋白的修饰位点[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(5): 706-710, 721.
- [5] Chen Y, Ng F, Tang BL. Rab23 activities and human cancer-emerging connections and mechanisms[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 12959-12967.
- [6] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [7] 许正强, 吴兴桂, 朱军华, 等. 经口腔前庭入路与经乳晕入路腔镜甲状腺切除术对甲状腺微小乳头状癌 VAS 评分、创伤 - 免疫指标及美观程度的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(11): 2135-2138.
- [8] Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramirez P, et al. Differential microRNA expression for diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 4(10): 1139362.
- [9] 赵东强, 陈乐, 李萌萌, 等. miR-338-3p 通过靶向 PPM1B 促进口腔癌细胞凋亡[J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(03): 340-347.
- [10] Dou XL, Xia FD, Li XY. Circ_0003747 promotes thyroid cancer progression by sponging miR-338-3p to upregulate PLCD3 expression[J]. Epigenetics, 2023, 18(1): 2210339.
- [11] 马刚, 梁寒, 张汝鹏, 等. 敲低 Ras 相关结合蛋白 23 表达对食管鳞状癌细胞侵袭和迁移的影响及机制 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(2): 108-117.
- [12] Liu SJ, Zang YW, Huang CJ, et al. Downregulation of Rab23 inhibits hepatocellular carcinoma by repressing SHH signaling pathway [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2024, 7(1): e1921.
- [13] Wen HL, Xu ZM, Lin SY, et al. miR-597-3p inhibits invasion and migration of thyroid carcinoma SW579 cells by targeting RAB23[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1): 22-28.