

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.027

lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 及 miR-372 在非小细胞肺癌组织中的表达意义分析*

戚斌¹ 田方¹ 杨锋¹ 景宝利¹ 康博^{2Δ}

(1 西安交通大学附属红会医院胸外科 陕西 西安 710068; 2 西安医学院第二附属医院病理科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:分析 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1、miR-372 在 NSCLC 组织中表达情况及意义。**方法:**选取我院 2019.1 到 2023.12 收治的 90 例 NSCLC 患者肺癌组织为实验组, 同期 47 例肺良性疾病患者正常肺组织作为对照组, 实验组根据分化程度分为低分化、中分化、高分化三组。采用单因素和多因素回归分析, 比较各组间 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1、miR-372 水平。**结果:**实验组 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 水平高于对照组, miR-372 表达低于对照组 ($P<0.05$)。随分化程度升高, lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 表达降低, miR-372 表达升高 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 是 NSCLC 的危险因素, miR-372 是 NSCLC 的保护因素 ($P<0.05$)。三者联合检测预测 NSCLC 的 AUC 值高于单项检测 ($Z=3.659, 3.349, 3.981, P<0.05$)。**结论:**lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 在 NSCLC 组织中高表达, miR-372 在 NSCLC 组织中低表达, 其水平可反映 NSCLC 分化程度, 联合检测对预测 NSCLC 有一定临床价值。

关键词:非小细胞肺癌; lncRNA UNC5B-AS1; GSTP1; miR-372

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)22-4294-04

Analysis of the Significance of LncRNA UNC5B-AS1, GSTP1 and miR-372 Expression in Non-small Cell Lung Cancer Tissues*

QI Bin¹, TIAN Fang¹, YANG Feng¹, JING Bao-li¹, KANG Bo^{2Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

2 Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: The expression and significance of lncRNA UNC5B-AS1, GSTP1 and miR-372 in NSCLC tissues were analyzed. **Methods:** Lung cancer tissues of 90 NSCLC patients admitted to our hospital from 2019.1 to 2023.12 were selected as the experimental group, and normal lung tissues of 47 patients with benign lung diseases were selected as the control group. The experimental group was divided into three groups according to the degree of differentiation: low, medium and high differentiation. Univariate and multifactor regression analysis were used to compare the levels of lncRNA UNC5B-AS1, GSTP1 and miR-372 among all groups. **Results:** The levels of lncRNA UNC5B-AS1 and GSTP1 in the experimental group were higher than the control group, and the expression of miR-372 was lower than that in the control group ($P<0.05$). With the increase of differentiation degree, the expressions of lncRNA UNC5B-AS1 and GSTP1 were decreased, and the expression of miR-372 was increased ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that lncRNA UNC5B-AS1 and GSTP1 were risk factors for NSCLC, and miR-372 was protective factor for NSCLC ($P<0.05$). The AUC value of NSCLC predicted by the combined test was higher than that by the single test ($Z=3.659, 3.349, 3.981, P<0.05$). **Conclusions:** lncRNA UNC5B-AS1 and GSTP1 are highly expressed in NSCLC tissues, and miR-372 is lowly expressed in NSCLC tissues, which can reflect the differentiation degree of NSCLC. Combined detection has certain clinical value in predicting NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; lncRNA UNC5B-AS1; GSTP1; miR-372

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4294-04

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是常见的呼吸内科恶性肿瘤, 早期症状隐匿, 随病情发展可出现痰中带血、声音嘶哑等症状^[1]。长链非编码核糖核酸(lncRNA)在肿瘤发展中起重要作用^[2], 其中

lncRNA UNC5B-AS1 在多种癌症中异常表达, 高表达与肿瘤细胞增殖、侵袭能力增强相关^[3]。谷胱甘肽硫转移酶 P1(GSTP1)高水平提示肿瘤晚期及预后不良^[4]。miRNA-372 的水平变化与肿瘤发生发展密切相关^[5]。然而, 关于这些指标在 NSCLC 组织中的表达意义研究尚浅。本研究旨在深入分析 lncRNA

* 基金项目: 陕西省教育厅科研项目(20JK0894)

作者简介: 戚斌(1988-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 胸外科相关, E-mail: luyong19881211@163.com

Δ 通讯作者: 康博(1984-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 病理相关, E-mail: 147404503@qq.com

(收稿日期: 2024-06-12 接受日期: 2024-07-10)

UNC5B-AS1、GSTP1、miRNA-372 单独及联合预测 NSCLC 的价值,为临床 NSCLC 预测和针对性治疗提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院 2019.1 到 2023.12 收治的 90 例 NSCLC 患者肺癌组织作为实验组,另选取同期 47 例肺良性疾病患者正常肺组织作为对照组,实验组根据疾病分化程度分为低分化组(30 例)、中分化组(26 例)、高分化组(34 例)。我院医学伦理委员会通过此研究。

1.2 诊断、纳排标准

诊断标准: NSCLC 诊断符合指南^[6]中标准,血清神经特异性烯醇化酶 ≥ 15.2 ng/mL, 胚胎抗原 ≥ 5.0 ng/mL, 影像学检查可见肺不张、胸腔积液、肺部肿块等。纳入标准: (1) 术后组织病理诊断确诊; (2) 术前未接受对症治疗, 初次治疗; (3) 已签署知情同意书。排除标准: (1) 免疫功能异常者; (2) 合并脏器功能不全; (3) 合并其他恶性肿瘤。

1.3 观察指标

(1) 统计病历资料: 性别、年龄、BMI、吸烟史、合并高血压、合并糖尿病基本资料。(2) 切除组织保存于 -80°C 冰箱, 采用 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen)检测 RNA 总量, 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 纯度和浓度(A260/A280=1.8~2.1)。采用反转录试剂盒(天根生物科技)得出 RNA 反转录量, 设置扩增程序: 95°C 预变性 5 min、变性 15 s、 60°C 退火 35 s、 72°C 延伸 1 min, 40 个循环, 以 U6 和 GAPDH 为内参, 计算 lncRNA UNC5B-AS1 和 miR-372 相对表达量。使用 601 型电化学发光免疫分析仪(德国罗氏)检测 GSTP1 水平。

1.4 统计学方法

SPSS 22.0 软件处理, 计数资料[n(%)]描述, 行 χ^2 检验, 计量资料($\bar{x} \pm s$)描述, 用 t 检验。Logistic 进行多因素回归分析。绘制 ROC 曲线分析 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1、miR-372 预测 NSCLC 的价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

两组相比 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1、miR-372 水平有统计学差异($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 单因素分析
Table 1 Single factor analysis

Index	Examples	Experimental group (n=90)	Control group (n=47)	t/ χ^2	P	
Sex	Male	82	53(58.89)	29(61.70)	0.102	0.750
	Female	55	37(41.11)	18(38.30)		
Age	>65 years old	71	51(56.67)	20(42.55)	2.463	0.117
	≤ 65 years old	66	39(43.33)	27(57.45)		
BMI	>24 kg/m ²	79	53(58.89)	26(55.32)	0.161	0.688
	≤ 24 kg/m ²	58	37(41.11)	21(44.68)		
Smoking history	Yes	75	46(51.11)	29(61.70)	1.398	0.237
	No	62	44(48.89)	18(38.30)		
Combined high blood pressure	Yes	77	51(56.67)	26(55.32)	0.023	0.880
	No	60	39(43.33)	21(44.68)		
Combined diabetes	Yes	73	48(53.33)	25(53.19)	0.000	0.987
	No	64	42(46.67)	22(16.81)		
lncRNA UNC5B-AS1		137	2.12 \pm 0.57	1.50 \pm 0.38	6.713	<0.001
GSTP1(ng/mL)		137	34.27 \pm 9.67	26.33 \pm 1.21	5.597	<0.001
miR-372		137	0.18 \pm 0.03	0.23 \pm 0.06	6.512	<0.001

2.2 不同分化程度实验室指标水平比较

随分化程度升高, lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 降低, miR-372 升高($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 多因素回归分析

Logistic 回归分析显示, lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 是 NSCLC 的危险因素, miR-372 是 NSCLC 的保护因素($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 影响因素预测 NSCLC 的价值

lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1、miR-372 联合检测预测 NSCLC 的 AUC 值高于单项检测($Z=3.659, 3.349, 3.981, P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

肺癌是临床发病率、病死率居于首位恶性肿瘤, NSCLC 是其组织学病理类型, 但早期诊断率普遍较低, 确诊后大多已错过最佳治疗时机^[7]。近年来, 随着肿瘤相关基因研究的深

入,基因检测技术为 NSCLC 的早期诊断提供了新的可能,有助于在疾病早期阶段发现相关基因变化^[8]。研究表明,部分 lncRNA 能通过减轻 NSCLC 的药物耐药性来提升治疗效果^[9],表明

临床关于此方面研究取得一定进展,但对于 lncRNA UNC5B-AS1、miR-372 等因子在 NSCLC 中的具体作用机制仍需进一步探索,以为新药研发提供新靶点。

表 2 不同分化程度实验室指标水平比较

Table 2 Comparison of the levels of laboratory indicators for different degrees of differentiation

Degree of differentiation	lncRNA UNC5B-AS1	GSTP1(ng/mL)	miR-372
Low differentiation group(n=30)	2.87± 0.67	38.37± 10.41	0.14± 0.03
Middle differentiation group(n=26)	2.26± 0.56 ^a	33.05± 9.27 ^a	0.22± 0.07 ^a
High differentiation group(n=34)	1.62± 0.45 ^a ▲	27.49± 8.01 ^a ▲	0.26± 0.06 ^a ▲
F	39.418	11.101	38.129
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: ^a P<0.05 compared with the low group; ▲P<0.05 compared with the middle group.

表 3 多因素回归分析

Table 3 Multifactorial regression analysis

Variables	B value	S.E. value	Wald χ^2	P value	OR value	95% confidence interval value
lncRNA UNC5B-AS1	0.817	0.322	6.438	0.011	2.264	1.204-4.255
GSTP1	0.569	0.143	15.833	<0.001	1.766	1.335-2.338
miR-372	-0.624	0.271	5.302	0.021	0.536	0.315-0.911

表 4 影响因素预测 NSCLC 的价值

Table 4 Influential factors predict the value of NSCLC

Index	AUC	SE	95% confidence interval value	Truncation value	Youden index	Sensitivity(%)	Specificity(%)	P
lncRNA UNC5B-AS1	0.796 ^a	0.038	0.718~0.860	≤1.703	0.523	72.34	80.00	<0.001
GSTP1	0.784 ^a	0.043	0.706~0.850	≤29.361 ng/mL	0.733	100.00	73.33	<0.001
miR-372	0.734 ^a	0.055	0.652~0.806	>0.206	0.536	68.09	85.56	<0.001
Joint	0.917	0.024	0.857~0.957	-	0.660	89.36	76.67	<0.001

Note: Comparison with joint projections, ^aP<0.05.

本研究显示,NSCLC 组织中 lncRNA UNC5B-AS1 与 GSTP1 的表达高于对照组,而 miR-372 的表达则低于对照组。此外,随着肿瘤分化程度的增加,lncRNA UNC5B-AS1 与 GSTP1 的表达水平降低,而 miR-372 的表达水平则升高,提示 lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 与 NSCLC 分化程度呈负相关,而 miR-372 则呈正相关。具体而言,lncRNA UNC5B-AS1 不仅参与肿瘤微生态调控,促进肿瘤生长与转移,还能作为竞争性内源 RNA 与 miRNA 结合,调控 NSCLC 细胞的迁移、增殖与凋亡等生物学过程,可能成为新型治疗策略的关键靶点^[10]。GSTP1 则通过多种途径影响 NSCLC 细胞行为,包括调节细胞周期、发挥抗氧化作用及调控肿瘤微环境,促进肿瘤细胞的增殖与生存^[11]。相比之下,miR-372 通过调控特定靶基因,抑制肿瘤细胞的生长,促进凋亡,并参与肿瘤微环境调控,进一步抑制肿瘤增殖,为临床 NSCLC 患者有效治疗提供新选择^[12]。

进一步分析发现,lncRNA UNC5B-AS1 与 GSTP1 是

NSCLC 的危险因素,而 miR-372 则是保护因素。lncRNA UNC5B-AS1 与 GSTP1 的高表达可促进肿瘤细胞增殖、转移,抑制凋亡,增强侵袭能力,而 miR-372 则通过直接作用于靶向肿瘤抑制基因的 mRNA,降低其表达,发挥抗肿瘤作用,并调节肿瘤细胞能量代谢,抑制肿瘤生长^[13]。Logistic 回归分析结合 ROC 曲线分析结果显示,lncRNA UNC5B-AS1、GSTP1 与 miR-372 的联合检测预测 NSCLC 的 AUC 值高于单项检测,表明多项指标联合检测能更全面地获取临床信息,提高检测的准确性,为 NSCLC 的预测提供有力工具。

综上所述,lncRNA UNC5B-AS1 与 GSTP1 在 NSCLC 组织中高表达,而 miR-372 则低表达,这些指标的水平能够反映 NSCLC 的分化程度,且联合检测对 NSCLC 的预测具有临床价值,为 NSCLC 的早期诊断与治疗提供了新的思路。

参考文献 (References)

[1] Fu Y, Liu L, Zhan J, et al. LncRNA GAS5 expression in non-small cell

- lung cancer tissues and its correlation with Ki67 and EGFR [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4900-4907.
- [2] Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, et al. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 612.
- [3] 肖婧, 度长海, 田林. lncRNA UNC5B-AS1 和 miR-381 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(09): 806-811.
- [4] 戴素华, 嵇晓艳, 戴夕超. GSTP1 通过调控 STAT3 信号通路促进乳腺癌细胞增殖与阿霉素耐药 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2024, 29(02): 114-119.
- [5] 黄斯阳, 罗强. 微小核糖核酸-372 在原发性肺癌组织中的表达水平及临床意义[J]. *广西医学*, 2018, 40(13): 1434-1436.
- [6] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)[J]. *中国综合临床*, 2023, 39(6): 401-423.
- [7] Saed L, Jeleń A, Mirowski M, et al. Prognostic Significance of HMGA1 Expression in Lung Cancer Based on Bioinformatics Analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6933.
- [8] Kano H, Ichihara E, Harada D, et al. Utility of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with poor performance status[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3739-3746.
- [9] 靳义, 康聪, 贺平, 等. 干扰 lncRNA 表达减轻非小细胞肺癌细胞对紫杉醇耐药的机制研究[J]. *中国药房*, 2023, 34(12): 1460-1467.
- [10] 肖婧, 度长海, 田林. lncRNA UNC5B-AS1 和 miR-381 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(9): 806-811.
- [11] 林琳, 曹伟娟. 非小细胞肺癌组织中 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 水平的变化及其临床意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(10): 1638-1641.
- [12] 何慧, 陈军, 姜兰. miR-372 在非小细胞肺癌组织中表达及意义[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(7): 1101-1105.
- [13] 刘亚杰, 马晓波. 肿瘤标志物 GSTP1、CYFRA21-1 及 SCC-Ag 对非小细胞肺癌的预后评估价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 42-46.

(上接第 4329 页)

- [7] Bure IV, Nemptsova MV. Methylation and Noncoding RNAs in Gastric Cancer: Everything Is Connected [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5683.
- [8] Zheng Z, Li X, You H, et al. LncRNA SOCS2-AS1 inhibits progression and metastasis of colorectal cancer through stabilizing SOCS2 and sponging miR-1264 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11): 10517-10526.
- [9] Jian F, Che X, Zhang J, et al. The long-noncoding RNA SOCS2-AS1 suppresses endometrial cancer progression by regulating AURKA degradation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 351.
- [10] 吕文瑶, 李琳, 许崇安. 长链非编码 RNA SOCS2-AS1 通过 Hippo-YAP 信号通路调控胃癌细胞增殖和侵袭迁移的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(24): 3618-3622.
- [11] Ren L, Chen H, Song J, et al. MiR-454-3p-Mediated Wnt/ β -catenin Signaling Antagonists Suppression Promotes Breast Cancer Metastasis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(2): 449-465.
- [12] Liao H, Liang Y, Kang L, et al. miR-454-3p inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and metastasis by targeting TGF β 2[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(5): 67.
- [13] Wang X, Zhong L, Dan W, et al. MiR-454-3p promotes apoptosis and autophagy of AML cells by targeting ZEB2 and regulating AKT/mTOR pathway[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2223874.