

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.007

结直肠癌组织 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达与患者临床病理特征及预后的关系研究*

李凯¹ 王清波¹ 万伟伟¹ 朱向荣² 宋伟^{1Δ}

(1 武汉大学人民医院胃肠外科 湖北 武汉 430060; 2 慈溪市人民医院普外科 浙江 宁波 315399)

摘要 目的:探讨结直肠癌组织长链非编码核糖核酸(LncRNA)小核仁 RNA 宿主基因 15(SNHG15)和微小核糖核酸(miR)-18a-5p 表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选取 347 例结直肠癌患者,检测癌组织和癌旁组织 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达。随访 3 年,分析影响结直肠癌患者生存情况和影响预后的因素。**结果:**结直肠癌组织 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达均高于癌旁组织($P<0.05$)。分化程度低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移结直肠癌患者的 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达高于中高分化、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移结直肠癌患者($P<0.05$)。LncRNA SNHG15 高表达、miR-18a-5p 高表达结直肠癌患者 3 年总生存(OS)率低于 LncRNA SNHG15 低表达、miR-18a-5p 低表达结直肠癌患者($P<0.05$)。分化程度低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、高表达 LncRNA SNHG15、高表达 miR-18a-5p 是结直肠癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。**结论:**结直肠癌组织中 LncRNA-SNHG15、miR-18a-5p 表达升高,与结直肠癌患者的分化程度低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移等恶性病理特征及不良预后的发生有关。

关键词:结直肠癌; LncRNA SNHG15; miR-18a-5p; 病理特征; 预后

中图分类号:R735.37 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3638-03

Relationship between the Expression of LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p in Colorectal Cancer Tissues and the Clinicopathological Features and Prognosis of Patients*

LI Kai¹, WANG Qing-bo¹, WAN Wei-wei¹, ZHU Xiang-rong², SONG Wei^{1Δ}

(1 Department of Gastrointestinal Surgery, Wuhan University People's Hospital, Wuhan, Hubei, 430060, China;

2 Department of General Surgery, Cixi People's Hospital, Ningbo, Zhejiang, 315399, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of long non-coding RNA (LncRNA) small nucleolar RNA host gene 15 (SNHG15) and microRNA (miR) -18a-5p in colorectal cancer tissues and clinicopathological features and prognosis.

Methods: 347 patients with colorectal cancer were selected, the cancer tissues and adjacent tissues for LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p expression were detection. Followed up for 3 years. The survival status and the factors affecting the prognosis of patients with colorectal cancer were analyzed.

Results: The expression of LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p in colorectal cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p in colorectal cancer patients with low degree of differentiation, TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those in patients with well-differentiated, TNM stage I-II and no lymph node metastasis ($P<0.05$). The 3-year overall survival (OS) rate in colorectal cancer patients with high expression of LncRNA SNHG15 and high expression of miR-18a-5p was lower than that in colorectal cancer patients with low expression of LncRNA SNHG15 and low expression of miR-18a-5p ($P<0.05$). Low degree of differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis, high expression of LncRNA SNHG15 and high expression of miR-18a-5p were risk factors for death in patients with colorectal cancer ($P<0.05$).

Conclusion: The expression of LncRNA-SNHG15 and miR-18a-5p in colorectal cancer tissues are increased, which are related to the occurrence of malignant pathological features and poor prognosis of colorectal cancer patients, such as low degree of differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and so on.

Key words: Colorectal cancer; LncRNA SNHG15; miR-18a-5p; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.37 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3638-03

* 基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2023AFB711)

作者简介:李凯(1982-),男,博士,主治医师,研究方向:胃肠道肿瘤,E-mail:likai198201@163.com

Δ 通讯作者:宋伟(1986-),男,博士,主治医师,研究方向:结直肠发生发展的分子机制,E-mail:szmhsww@163.com

(收稿日期:2024-05-05 接受日期:2024-05-30)

前言

结直肠癌是消化系统肿瘤之一,尽管近年结直肠癌患者的总生存率不断提供,但治疗后仍可发生复发和转移,预后较差^[1]。长链非编码核糖核酸(LncRNA)是细胞周期控制、细胞分化、信使核糖核酸(mRNA)选择性剪接等多种生物过程的重要调节因子,参与癌细胞的生长、转移过程。微小核糖核酸(miR)可抑制或促使癌细胞增殖、侵袭和转移,参与恶性肿瘤发生发展。LncRNA 可靶向 mRNA 间接调节癌基因的表达,参与结直肠癌的发病和进展^[2]。LncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 15 (SNHG15)具有调节癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用,其可抑制 miR-338-3P 促进大肠癌细胞增殖并可影响胃癌患者的预后^[3]。miR-18a-5p 是一种促癌基因,可作为结直肠癌的诊断标志物^[4],且与宫颈癌预后有关^[5]。本研究拟探讨结直肠癌组织 LncRNA SNHG15、miR-18a-5p 表达与临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究经我院医学伦理委员会批准。自 2018 年 3 月至 2020 年 3 月选取我院接受手术治疗的 347 例结直肠癌患者。纳入标准:(1)符合结直肠癌诊断标准^[6];(2)TNM 分期 I-III 期;(3)签署同意书;(4)年龄 18 周岁以上。排除标准:(1)合并其它部位原发恶性肿瘤;(2)入组前接受抗肿瘤治疗;(3)既往胃肠道手术史;(4)合并其他肠道疾病。

1.2 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 检测

取手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌旁组织 2 cm 以上),超低温液氮保存备检。解冻后采用 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,采用 SuperScript IV 反转录酶将总 RNA 逆转录为 cDNA。采用 LightCycler® 480 II 实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪进行实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测。以 GAPDH 作为内参基因。PCR 引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司。2^{-ΔΔCt} 法分析 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 相对表达。

1.3 随访

患者出院后随访 3 年,截止日期为 2023 年 3 月。随访形式为门诊或电话,术后第 1 年每 3 个月一次,第 2 年开始每 6 个月一次。观察并记录结直肠癌患者的 3 年总生存(OS)情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件。连续变量表示为平均值±标准差,行 t 检验。Kaplan-Meier 法绘制结直肠癌患者生存曲线;COX 比例风险回归模型分析影响结直肠癌预后的因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达

结直肠癌组织 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达均高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达($\bar{x}\pm s$)
Table 1 LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p expression ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	LncRNA SNHG15	miR-18a-5p
Cancer tissues	347	5.65± 1.24	3.26± 0.92
Adjacent tissues	347	1.95± 0.63	1.12± 0.33
t		49.554	40.786
P		<0.001	<0.001

2.2 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达与患者临床病理特征的关系

低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移结直肠癌患者的 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达高于中高分化、TNM 分期 I-II 期、无淋巴结转移结直肠癌患者($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同 LncRNA SNHG15、miR-18a-5p 表达结直肠癌患者的生存分析

随访期间共失访 2 例患者,死亡 120 例,存活 225 例,3 年 OS 率为 65.22% (225/345)。LncRNA SNHG15 高表达、miR-18a-5p 高表达结直肠癌患者 3 年 OS 率分别为 53.18% (92/173)、53.14% (93/175),低于 LncRNA SNHG15 低表达、miR-18a-5p 低表达结直肠癌患者的 77.33% (133/172)、77.65% (132/170) (Log-Rank $\chi^2=22.210, 23.900, P<0.05$)。

2.4 CRC 患者预后影响因素的 Cox 比例风险回归分析

以结果 2.1 和 2.2 中有差异的指标作为自变量,以结直肠癌患者的预后(赋值:0=存活,1=死亡)为因变量,单因素 COX 回归显示肿瘤直径(HR/95%CI=1.563/1.352~3.062)、分化

程度(HR/95%CI=2.034/1.523~5.468)、TNM 分期(HR/95%CI=2.681/1.853~8.423)、淋巴结转移(HR/95%CI=3.052/2.351~10.243)、LncRNA SNHG15 (HR/95%CI=2.355/1.856~6.495)、miR-18a-5p (HR/95%CI=2.116/1.654~5.865)与结直肠癌患者随访期间死亡有关($P<0.05$);多因素 COX 回归显示分化程度低分化(HR/95%CI=1.425/1.305~3.052)、TNM 分期 III 期(HR/95%CI=1.498/1.393~3.854)、淋巴结转移(HR/95%CI=2.352/1.635~5.682)、高表达 LncRNA SNHG15 (HR/95%CI=1.762/1.325~3.571)、高表达 miR-18a-5p (HR/95%CI=1.532/1.254~3.053)是结直肠癌患者死亡的危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

miRNA 可参与细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤发生、侵袭和转移等过程,LncRNA 可与 miRNA 相互作用,控制特定基因编码的蛋白质表达或改变表观遗传调控,LncRNA 协同或负向调控 miRNA,在结直肠癌进展中发挥关键作用^[7,8]。

表 2 LncRNA SNHG15 和 miR-18a-5p 表达表达与患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The relationship between the expression of LncRNA SNHG15 and miR-18a-5p and the clinicopathological features of patients($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological features	n	LncRNA SNHG15	t	P	miR-18a-5p	t	P
Gender							
Male	206	5.69± 1.12	0.791	0.430	3.29± 0.86	0.720	0.472
Female	141	5.59± 1.21			3.22± 0.93		
Age							
≥60 years old	195	5.71± 1.02	1.159	0.247	3.32± 0.80	1.489	0.137
<60 years old	152	5.57± 1.23			3.18± 0.95		
Tumor location							
Colon	131	5.69± 1.12	0.455	0.649	3.27± 0.80	0.208	0.836
Rectum	216	5.63± 1.23			3.25± 0.91		
Tumor size							
≥5 cm	208	5.75± 1.10	1.971	0.050	3.32± 0.79	1.613	0.108
<5 cm	139	5.50± 1.24			3.17± 0.93		
Degree of differentiation							
Poorly differentiated	186	6.12± 0.42	23.089	<0.001	3.57± 0.26	21.509	<0.001
Medium-high differentiation	161	5.11± 0.39			2.90± 0.32		
TNM staging							
I ~ II stage	202	5.21± 0.32	27.856	<0.001	2.98± 0.35	16.362	<0.001
III stage	145	6.26± 0.38			3.65± 0.41		
Lymph node metastasis							
Yes	145	6.15± 0.30	21.091	<0.001	3.62± 0.29	22.186	<0.001
No	202	5.29± 0.42			3.00± 0.23		

LncRNA SNHG15 是一种致癌 LncRNA,其表达上调可促进卵巢癌细胞增殖并与卵巢癌患者预后不良有关^[9]。LncRNA SNHG15 可通过靶向 miR-506-5p 促使胃癌细胞的增殖迁移、侵袭,抑制胃癌细胞的凋亡^[10]。本研究发现 LncRNA-SNHG15 在结直肠癌组织中表达上调,且与结直肠癌分化程度低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移和低 OS 率有关,说明 LncRNA-SNHG15 在结直肠癌中可能发挥致癌基因作用。分析可能是 LncRNA-SNHG15 可靶向抑制 miR-338-3p,上调 FOS、Ras 相关蛋白 14 表达,促进结直肠癌细胞增殖,抑制其凋亡。同时肿瘤细胞的快速增殖依赖于糖酵解,癌细胞通过糖酵解获得生长和扩散所需的能量。LncRNA-SNHG15 可能促进结直肠癌糖酵解引起结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移,促使结直肠癌进展。

研究显示,miR-18a-5p 在前列腺癌组织中表达上调可促进前列腺癌细胞增殖^[11]。miR-18a-5p 在肝细胞癌中高表达,可促进肝癌细胞增殖^[12]。本研究发现 miR-18a-5p 在结直肠癌中过表达,与分化程度低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移和低 OS 率有关,提示 miR-18a-5p 表达上调可能促使结直肠癌的恶性进展。分析原因为 B 细胞易位基因 3(BTG3)过表达通过阻断 Wnt/ β -catenin 信号传导抑制结直肠癌细胞的恶性增殖、侵袭和上皮间质转化^[13]。miR-18a-5p 可抑制 BTG3 表达增强结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,促进淋巴结转移。同时生长抑制

剂 4(ING4)通过泛素降解抑制 Sp1 的表达和转录活性,抑制结直肠癌血管生成。miR-18a-5p 过表达还可下调 ING4,减弱其抗肿瘤作用,促使结直肠癌疾病进展。

综上所述,结直肠癌组织中 LncRNA-SNHG15、miR-18a-5p 表达均显著升高,与结直肠癌 TNM 分期 III 期、分化程度低分化、淋巴结转移有关。

参考文献(References)

- [1] 吕飒美,张健,吴友伟,等. MicroRNA-520e 通过靶向抑制 AEG-1 发挥抗结直肠癌特性 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(17): 3229-3237.
- [2] Lin X, Zhuang S, Chen X, et al. lncRNA ITGB8-AS1 functions as a ceRNA to promote colorectal cancer growth and migration through integrin-mediated focal adhesion signaling[J]. Mol Ther, 2022, 30(2): 688-702.
- [3] Li M, Bian Z, Jin G, et al. LncRNA-SNHG15 enhances cell proliferation in colorectal cancer by inhibiting miR-338-3p [J]. Cancer Med, 2019, 8(5): 2404-2413.
- [4] Li J, Zhong Y, Cai S, et al. MicroRNA expression profiling in the colorectal normal-adenoma-carcinoma transition[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 2013-2018.
- [5] 危敏,雷洁,韩璐好,等. 血浆 miR-18a-5p 表达对宫颈癌的诊断及预后价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(17): 2053-2056.

- [7] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [8] 彭力, 钟礼立, 黄寒, 等. 不同严重程度肺炎支原体肺炎患儿肺部 NLRP3 信号通路的变化及其临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(18): 72-76.
- [9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1205.
- [10] 邢凯慧, 李文琳, 张娅琴, 等. PLT、PDW、PCT 水平对肺炎支原体感染患儿病情严重程度及预后的评估价值 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4): 702-705.
- [11] Dai FF, Liu FQ, Chen X, et al. The treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* in children [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 705-710.
- [12] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* infected children[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 673-679.
- [13] 韩丽娜, 韩晓华. 儿童重症/难治性肺炎支原体肺炎的治疗进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(2): 100-103.
- [14] Mehta P, Ray A, Mazumder S. TLRs in Mycobacterial Pathogenesis: Black and White or Shades of Gray [J]. *Curr Microbiol*, 2021, 78(6): 2183-2193.
- [15] Su Q, Li L, Sun Y, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B Signaling Pathway on NLRP3 Inflammasome in Coronary Microembolization-Induced Myocardial Injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1497-1508.
- [16] Naghib M, Hatam-Jahromi M, Niktab M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2018, 46(5): 508-513.
- [17] Luo H, He J, Qin L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* lipids license TLR-4 for activation of NLRP3 inflammasome and autophagy to evoke a proinflammatory response [J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(1): 66-79.
- [18] 杨静, 赵瑞红, 李亚东, 等. Hp 感染对口腔扁平苔藓和口腔鳞状细胞癌患者 NF- κ B 和 p53 信号通路的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, (24): 3797-3802.
- [19] Cheng W, Cui C, Liu G, et al. NF- κ B, A Potential Therapeutic Target in Cardiovascular Diseases [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(3): 571-584.
- [20] 刘洁, 刘英, 杨维民. TLR2/4、MYD88 和 NF- κ B P65 在支原体肺炎小鼠中的表达及其相关性[J]. *解剖学研究*, 2020, 42(5): 442-445.
- [21] Cao Z, Wang Y, Long Z, et al. Interaction between autophagy and the NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(11): 1087-1095.
- [22] 奚玉秀, 陈晓宇, 崔盈, 等. 小儿肺炎支原体肺炎 TLR4、NLRP3 炎症小体表达及其与疾病进展的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 129-132.
- [23] Segovia JA, Chang TH, Winter VT, et al. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during *mycoplasma pneumoniae* infection [J]. *Infect Immun*, 2017, 86(1): 548-552.
- [24] 房有福, 李娜. 肺炎支原体肺炎 NLRP3 炎症小体通路的表达及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 742-745.

(上接第 3640 页)

- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4): 241-258.
- [7] 陈悦华. MiRNA 在结直肠癌干细胞信号通路中的作用 [J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1388-1394.
- [8] Liu Z, Liu L, Weng S, et al. Machine learning-based integration develops an immune-derived lncRNA signature for improving outcomes in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 816.
- [9] Chen Z, Zhong T, Li T, et al. LncRNA SNHG15 modulates gastric cancer tumorigenesis by impairing miR-506-5p expression [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): SR20204177.
- [10] Shen C, Xuan B, Yan T, et al. m6A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 72.
- [11] Zeng F, Zhao C, Wang R, et al. Antagonizing exosomal miR-18a-5p derived from prostate cancer cells ameliorates metastasis-induced osteoblastic lesions by targeting Hist1h2bc and activating Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Genes Dis*, 2022, 10(4): 1626-1640.
- [12] Quan B, Liu W, Yao F, et al. LINC02362/hsa-miR-18a-5p/FDX1 axis suppresses proliferation and drives cuproptosis and oxaliplatin sensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(11): 5590-5609.
- [13] Mao D, Qiao L, Lu H, et al. B-cell translocation gene 3 overexpression inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer SW480 cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Neoplasma*, 2016, 63(5): 705-716.