

血清 miR-22 检测在非小细胞肺癌预后中的临床价值研究

叶广彬^{1,2}, 罗世官³, 张忠伟¹, 黄伟⁴, 凌博¹

摘要 目的 探索非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清中 miR-22 的表达水平与临床意义。方法 收集确诊的 276 例 NSCLC 患者,以健康人群作为对照,应用 qRT-PCR 检测血清 miR-22 表达水平,并分析其与临床特征及预后的相关性。结果 NSCLC 患者血清 miR-22 水平高于正常人群($P < 0.01$);以 NSCLC 患者不同的临床特征进行分组,可知在 M 分期、N 分期、肿瘤分化程度、肺癌骨转移、肺癌肝转移和肺内转移各组内 miR-22 出现差异化表达($P < 0.05$)。以 NSCLC 患者血清的 miR-22 的平均水平进行分组,血清 miR-22 高低表达与 M 分期、N 分期、肺癌肝转移、肺内转移具有相关性;生存分析结果显示血清 miR-22 低表达的 NSCLC 患者预后优于血清 miR-22 高表达的患者($P < 0.05$),且多因素 Cox 分析证实血清 miR-22、T 分期、M 分期、肺癌骨转移和肿瘤原发的偏侧性是 NSCLC 患者预后的独立因素。结论 血清 miR-22 表达与 NSCLC 患者发生发展关系密切,可作为 NSCLC 患者的独立预后因素。

关键词 非小细胞肺癌;miR-22;预后;临床价值

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)03-0488-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.03.029

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中 80% 的肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。肺癌患者确诊时多为中晚期,且存在不同程度的转移,导致化疗、手术治疗等常规治疗方法的效果不理想,患者的 5 年生存期为 10%~15%^[1-4]。目前,病理活检为诊断肺癌的“金标准”,但其有创性、重复性差和肿瘤异质性等因素制约了肺癌临床诊断^[5]。以分子标记物

为代表的“液体活检”技术,为解决上述问题的方案之一^[6]。miR-22 定位于人 17 号染色体上的 17p13.3 区域,在不同肿瘤中出现表达差异,参与肿瘤增殖、转移等进程^[7]。血清 miR-22 在不同临床特征的 NSCLC 中出现差异化表达,具备作为辅助诊断 NSCLC 的生物标记物^[8]。但 miR-22 与 NSCLC 临床各指标的相关性,以及在 NSCLC 预后中的价值尚不清楚。因此,该研究聚焦血清 miR-22 水平与 NSCLC 各临床特征和预后的相关性,探讨血清 miR-22 检测在 NSCLC 中的临床价值,以便通过液体活检技术为 NSCLC 患者的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集右江民族医学院附属医院和重庆市人民医院 2010—2015 年确诊的 276 例 NSCLC 患者临床资料,其中男性 119 例,女性 157 例,年轻患者 31 例(年龄 ≤ 50 岁),老年患者 245 例(年龄 > 50 岁)。根据肿瘤原发部位分组,其中原发部位肺上叶 113 例、肺下叶 137 例、肺中叶 12 例、肺部但无法确定具体位置 14 例;根据肿瘤原发偏侧性分组,其中左侧 113 例、右侧 163 例;根据肿瘤分化分组,其中高分化 135 例、低分化 35 例、中分化 106 例;根据非小细胞肺癌 AJCC 分期第 7 版^[9],进行 TNM 分期,T 分期中 T1 为 104 例、T2 为 81 例、T3 为 59 例、T4 为 32 例;N 分期中 N0 为 194 例、N1 为 19 例、N2 为 49 例、N3 为 14 例;M 分期中 M0 为 210 例、M1 为 66 例;根据转移部位分组,其中肺内转移 34 例、肺癌肝转移 11 例、肺癌脑转移 12 例、肺癌骨转移 19 例。纳入的健康人群 168 例,其中男性 70 例,女性 98 例,年轻群体 18 例(年龄 ≤ 50 岁),老年群体 150 例(年龄 > 50 岁)。健康人群和 NSCLC 患者在年龄和性别方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

健康人群准入标准:经过常规体检包括胸部 CT 等检查未发现肿瘤类疾病。排除标准:过往病历资料中出现过慢性支气管炎、肺结核、慢性阻塞性肺炎等慢性呼吸系统疾病和心脑血管疾病。NSCLC 患者准入标准:依据组织病理活检或细胞病理检测确诊为原发 NSCLC。排除标准:多原发癌、临床随访

2021-10-12 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82060540);广西自然科学基金(编号:2019GXNSFAA245066);广西高校中青年教师基础能力提升项目(编号:2017KY0511)

作者单位:¹右江民族医学院药学院,百色 533000

²广西大学医学院,南宁 533004

³右江民族医学院附属医院心胸外科,百色 533000

⁴重庆市人民医院心胸外科,重庆 400013

作者简介:叶广彬,男,实验师,博士研究生;

凌博,男,博士,副教授,责任作者,E-mail:lingbo268@163.com

资料不完整或缺失、过往有肿瘤病史、确诊前进行化疗或放疗。

1.2 主要试剂 EDTA 抗凝管购于美国 BD 公司; miRNA 提取试剂盒、miRNA 逆转录 cDNA 试剂盒购于美国赛默飞公司; miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒购于上海生工生物工程股份有限公司。

1.3 qRT-PCR 检测样本中 miR-22 的表达 采集 NSCLC 患者和健康人群在入院当天空腹静脉血 4 ml, 应用抗凝剂乙二胺四乙酸二钾并离心 10 min, 转速 5 000 r/min, 取上清, 应用 miRNA 提取试剂盒按照其操作程序提取血清样本中的 miRNA。参照 miRNA 逆转录 cDNA 试剂盒的说明书, 对 miRNA 的 3' 端 poly(A) 化和逆转录, 其中以 cDNA 为模板, 以 miR-103a 为内参, 应用 miRNA 荧光定量 PCR 试剂盒进行 qRT-PCR 检测。结果判读中, miR-22 的相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 来确定。各组血清样本中的 $\Delta Ct = Ct_{\text{靶基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$, Ct 代表热循环仪在反应体系中检测到的荧光强度值。

miR-22 引物序列为 F: 5'-GGGGATCCCTGGG GCAGGACCCT-3'; R: 5'-GGGGAATTCAACGTATCAT CCACCC-3'。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析, 计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间的比较采用独立样本 t 检验, 三组及以上样本之间的比较采用方差分析。计数数据采用 $n(\%)$ 表示, 各组样本比较采用 χ^2 检验; 应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存过程的比较采用 Log-Rank 检验; 应用 Cox 多因素分析 NSCLC 预后的独立因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者和健康人群血清中 miR-22 表达量变化 NSCLC 患者血清 miR-22 的平均表达量为 (5.34 ± 1.68) , 健康人群血清 miR-22 的平均表达量为 (2.85 ± 0.73) 。NSCLC 患者血清 miR-22 的表达量明显高于健康人群, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 不同临床特征 NSCLC 患者血清中 miR-22 表达量的变化 在年龄、性别、肿瘤原发部位、肿瘤原发偏侧性、T 分期、肺癌脑转移中, NSCLC 患者血清 miR-22 表达量无明显变化 ($P > 0.05$); 在肿瘤分化因素中, 不同分化程度的患者血清 miR-22 水平有差异, 其中低分化患者血清 miR-22 表达量高于高分化患者 ($P < 0.05$); 在 N 分期因素中, 不同 N 分期的患

者血清 miR-22 水平有差异, 其中 N3、N2 期患者血清 miR-22 表达量高于 N1、N0 期 ($P < 0.05$); 在 M 分期因素中, M1 期患者血清 miR-22 表达量高于 M0 期 ($P < 0.05$); 在肺癌骨转移因素中, 肺癌骨转移患者血清 miR-22 表达量高于未骨转移的患者 ($P < 0.05$); 在肺癌肝转移因素中, 肺癌肝转移患者血清 miR-22 表达量高于未肝转移的患者 ($P < 0.05$); 在肺内转移因素中, 肺内转移患者血清 miR-22 表达量高于未肺内转移的患者 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床特征 NSCLC 患者血清中 miR-22 表达量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床项目 | n | 平均表达量 | t/F 值 | P 值 |
|------------|-----|-------------|-------|-------|
| 年龄(岁) | | | 0.33 | 0.75 |
| ≤50 | 31 | 5.43 ± 1.79 | | |
| >50 | 245 | 5.32 ± 1.65 | | |
| 性别 | | | -0.80 | 0.42 |
| 女 | 157 | 5.26 ± 1.66 | | |
| 男 | 119 | 5.43 ± 1.67 | | |
| 肿瘤原发部位 | | | 0.72 | 0.54 |
| 肺上叶 | 113 | 5.23 ± 1.65 | | |
| 肺中叶 | 12 | 5.47 ± 1.85 | | |
| 肺下叶 | 137 | 5.36 ± 1.60 | | |
| 肺部(具体位置不明) | 14 | 5.89 ± 2.24 | | |
| 肿瘤分级 | | | 3.27 | 0.04 |
| 高分化 | 135 | 5.13 ± 1.66 | | |
| 中分化 | 106 | 5.40 ± 1.60 | | |
| 低分化 | 35 | 5.91 ± 1.69 | | |
| 肿瘤原发偏侧性 | | | 0.98 | 0.33 |
| 左侧 | 113 | 5.45 ± 1.68 | | |
| 右侧 | 163 | 5.26 ± 1.65 | | |
| T 分期 | | | 1.39 | 0.25 |
| T1 | 104 | 5.13 ± 1.72 | | |
| T2 | 81 | 5.33 ± 1.64 | | |
| T3 | 59 | 5.49 ± 1.56 | | |
| T4 | 32 | 5.75 ± 1.70 | | |
| N 分期 | | | 3.33 | 0.02 |
| N0 | 194 | 5.19 ± 1.63 | | |
| N1 | 19 | 4.95 ± 1.97 | | |
| N2 | 49 | 5.91 ± 1.54 | | |
| N3 | 14 | 5.88 ± 1.72 | | |
| M 分期 | | | -3.18 | 0.002 |
| M0 | 210 | 5.16 ± 1.64 | | |
| M1 | 66 | 5.89 ± 1.63 | | |
| 肺癌骨转移 | | | 2.19 | 0.03 |
| 是 | 19 | 6.14 ± 1.55 | | |
| 否 | 257 | 5.28 ± 1.66 | | |
| 肺癌脑转移 | | | -0.04 | 0.97 |
| 是 | 12 | 5.32 ± 1.56 | | |
| 否 | 264 | 5.34 ± 1.67 | | |
| 肺癌肝转移 | | | 2.25 | 0.03 |
| 是 | 11 | 6.43 ± 1.46 | | |
| 否 | 265 | 5.29 ± 1.66 | | |
| 肺内转移 | | | 2.42 | 0.02 |
| 是 | 34 | 5.98 ± 1.67 | | |
| 否 | 242 | 5.24 ± 1.65 | | |

2.3 NSCLC 患者中血清 miR-22 表达量与临床特征的相关性 以 NSCLC 患者血清 miR-22 平均表达量 5.34 进行分组,血清 miR-22 表达量 > 5.34 为 miR-22 高表达组,血清 miR-22 表达量 ≤ 5.34 为 miR-22 低表达组。结果 NSCLC 患者血清 miR-22 表达的高低与 N 分期、M 分期、肺癌肝转移和肺内转移具有相关性 ($P < 0.05$)。N2 期、N3 期、M1 期、肺癌肝转移和肺内转移的患者更易出现 miR-22 高表达。见表 2。

表 2 NSCLC 临床特征与血清 miR-22 水平的相关性分析 [n(%)]

| 临床项目 | miR-22 低表达 (n=132) | miR-22 高表达 (n=144) | 总数 (n=276) | χ^2 值 | P 值 |
|------------|-----------------------|-----------------------|---------------|------------|-------|
| 年龄(岁) | | | | 0.486 | 0.486 |
| ≤50 | 13(9.8) | 18(12.5) | 31(11.2) | | |
| >50 | 119(90.2) | 126(87.5) | 245(88.8) | | |
| 性别 | | | | 2.829 | 0.093 |
| 女 | 82(62.1) | 75(52.1) | 157(56.9) | | |
| 男 | 50(37.9) | 69(47.9) | 119(43.1) | | |
| 肿瘤原发部位 | | | | 2.045 | 0.563 |
| 肺上叶 | 55(41.7) | 58(40.3) | 113(40.9) | | |
| 肺中叶 | 4(3.0) | 8(5.6) | 12(4.3) | | |
| 肺下叶 | 68(51.5) | 69(47.9) | 137(49.6) | | |
| 肺部(具体位置不明) | 5(3.8) | 9(6.3) | 14(5.1) | | |
| 分级 | | | | 2.986 | 0.225 |
| 高分化 | 68(51.5) | 67(46.5) | 135(48.9) | | |
| 中分化 | 52(39.4) | 54(37.5) | 106(38.4) | | |
| 低分化 | 12(9.1) | 23(16.0) | 35(12.7) | | |
| 肿瘤原发侧性 | | | | 0.000 | 0.991 |
| 左侧 | 54(40.9) | 59(41.0) | 113(40.9) | | |
| 右侧 | 78(59.1) | 85(59.0) | 163(59.1) | | |
| T 分期 | | | | 3.491 | 0.322 |
| T1 | 55(41.7) | 49(34.0) | 104(37.7) | | |
| T2 | 39(29.5) | 42(29.2) | 81(29.3) | | |
| T3 | 27(20.5) | 32(22.2) | 59(21.4) | | |
| T4 | 11(8.3) | 21(14.6) | 32(11.6) | | |
| N 分期 | | | | 10.285 | 0.016 |
| N0 | 100(75.8) | 94(65.3) | 194(70.3) | | |
| N1 | 12(9.1) | 7(4.9) | 19(6.9) | | |
| N2 | 14(10.6) | 35(24.3) | 49(17.8) | | |
| N3 | 6(4.5) | 8(5.6) | 14(5.1) | | |
| M 分期 | | | | 5.855 | 0.016 |
| M0 | 109(82.6) | 101(70.1) | 210(76.1) | | |
| M1 | 23(17.4) | 43(29.9) | 66(23.9) | | |
| 肺癌骨转移 | | | | 2.159 | 0.142 |
| 是 | 6(4.5) | 13(9.0) | 19(6.9) | | |
| 否 | 126(95.5) | 131(91.0) | 257(93.1) | | |
| 肺癌脑转移 | | | | 0.191 | 0.662 |
| 是 | 5(3.8) | 7(4.9) | 12(4.3) | | |
| 否 | 127(96.2) | 137(95.1) | 264(95.7) | | |
| 肺癌肝转移 | | | | 4.035 | 0.045 |
| 是 | 2(1.5) | 9(6.3) | 11(4.0) | | |
| 否 | 130(98.5) | 135(93.8) | 265(96.0) | | |
| 肺内转移 | | | | 5.269 | 0.022 |
| 是 | 10(7.6) | 24(16.7) | 34(12.3) | | |
| 否 | 122(92.4) | 120(83.3) | 242(87.7) | | |

2.4 生存分析血清 miR-22 水平对 NSCLC 预后的影响 miR-22 低表达的 NSCLC 患者预后优于 miR-22 高表达的患者,见图 1。对患者的生存率和生存时间进行分析可知,miR-22 低表达患者 1、3、5 年生存率和平均生存时间均高于 miR-22 高表达患者 ($P < 0.05$),见表 3、4。

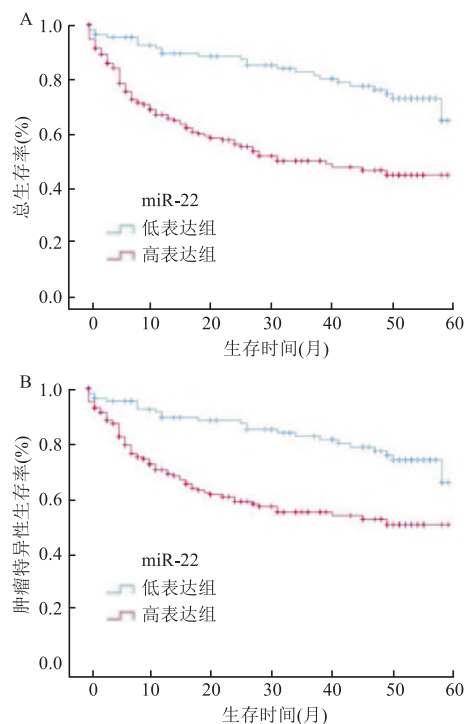


图 1 NSCLC 患者血清 miR-22 水平与预后的相关性分析
A: 总生存率; B: 肿瘤特异性生存率

2.5 Cox 多因素分析血清 miR-22 与 NSCLC 预后的相关性 Cox 多因素分析结果表明,T 分期、M 分期、肺癌骨转移、血清 miR-22 水平是 NSCLC 预后的独立因素。T3 期、T4 期、M1 期、肺癌骨转移和血清 miR-22 高表达的 NSCLC 患者预后较差。见表 5。

3 讨论

“液体活检”技术的兴起,成为肺癌等恶性肿瘤临床诊断的有效途径之一。液体活检具备无创性、呈现肿瘤异质性、实时性(监测肿瘤进程和预后)等优点,符合现代肿瘤“个性化治疗”的临床需要^[10]。在液体活检技术中,以 miRNA 为代表的外周血分子诊断标记物,具备敏感性高和稳定性强等特点,但缺乏其与临床特征和预后的相关性研究,从而限制了其进一步开发^[11]。因此,本研究试图以血清 miR-22 水平与 NSCLC 患者临床特征、预后的相关性入手,为 miRNA 在肿瘤液体活检中的开发提供可行性的方法和依据。

表3 NSCLC 患者血清 miR-22 水平与总生存率、生存时间的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 1 年生存率 | 3 年生存率 | 5 年生存率 | 平均生存时间(月) | χ^2 值 | P 值 |
|------------|---------------|---------------|---------------|----------------|------------|--------|
| miR-22 低表达 | 0.901 ± 0.030 | 0.832 ± 0.039 | 0.650 ± 0.088 | 49.933 ± 1.763 | 19.871 | <0.001 |
| miR-22 高表达 | 0.699 ± 0.037 | 0.529 ± 0.044 | 0.472 ± 0.048 | 35.352 ± 2.052 | | |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | | |

表4 NSCLC 患者血清 miR-22 水平与肿瘤特异性生存率、生存时间的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 1 年生存率 | 3 年生存率 | 5 年生存率 | 平均生存时间(月) | χ^2 值 | P 值 |
|------------|---------------|---------------|---------------|----------------|------------|--------|
| miR-22 低表达 | 0.901 ± 0.030 | 0.832 ± 0.039 | 0.660 ± 0.089 | 50.194 ± 1.757 | 13.835 | <0.001 |
| miR-22 高表达 | 0.734 ± 0.036 | 0.584 ± 0.044 | 0.533 ± 0.049 | 38.121 ± 2.084 | | |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | | |

表5 NSCLC 患者预后的 Cox 多因素分析

| 临床项目 | P 值 | HR 值 | 95% CI | |
|------------|--------|-------|--------|-------|
| | | | 下限 | 上限 |
| 年龄(岁) | | | | |
| ≤50 | | 1.000 | | |
| >50 | 0.407 | 1.418 | 0.621 | 3.242 |
| 性别 | | | | |
| 女 | | 1.000 | | |
| 男 | 0.098 | 1.527 | 0.925 | 2.522 |
| 肿瘤原发部位 | 0.722 | | | |
| 肺上叶 | | 1.000 | | |
| 肺中叶 | 0.452 | 0.590 | 0.149 | 2.336 |
| 肺下叶 | 0.584 | 0.855 | 0.487 | 1.500 |
| 肺部(具体位置不明) | 0.367 | 0.666 | 0.276 | 1.609 |
| 分级 | 0.076 | | | |
| 高分化 | | 1.000 | | |
| 中分化 | 0.026 | 1.938 | 1.082 | 3.470 |
| 低分化 | 0.569 | 1.252 | 0.578 | 2.710 |
| 肿瘤原发偏侧性 | | | | |
| 左侧 | | 1.000 | | |
| 右侧 | 0.034 | 0.542 | 0.308 | 0.954 |
| T 分期 | 0.014 | | | |
| T1 | | 1.000 | | |
| T2 | 0.505 | 1.283 | 0.616 | 2.673 |
| T3 | 0.006 | 2.875 | 1.358 | 6.089 |
| T4 | 0.02 | 3.082 | 1.193 | 7.967 |
| N 分期 | 0.314 | | | |
| N0 | | 1.000 | | |
| N1 | 0.966 | 0.980 | 0.382 | 2.514 |
| N2 | 0.725 | 1.132 | 0.566 | 2.267 |
| N3 | 0.076 | 2.332 | 0.915 | 5.944 |
| M 分期 | | | | |
| M0 | | 1.000 | | |
| M1 | <0.001 | 4.847 | 2.359 | 9.960 |
| 肺癌骨转移 | | | | |
| 否 | | 1.000 | | |
| 是 | 0.018 | 2.510 | 1.173 | 5.371 |
| 肺癌脑转移 | | | | |
| 否 | | 1.000 | | |
| 是 | 0.186 | 0.505 | 0.184 | 1.391 |
| 肺癌肝转移 | | | | |
| 否 | | 1.000 | | |
| 是 | 0.863 | 0.924 | 0.376 | 2.271 |
| 肺内转移 | | | | |
| 否 | | 1.000 | | |
| 是 | 0.485 | 0.752 | 0.339 | 1.672 |
| miR-22 表达 | | | | |
| 低表达 | | 1.000 | | |
| 高表达 | <0.001 | 3.219 | 1.847 | 5.610 |

miR-22 与 NSCLC 关系密切。多项研究指出^[12-13],miR-22 通过抑制下游靶基因(癌基因)的转录后翻译环节,从而减少癌基因的表达,抑制 NSCLC 细胞的迁移、增殖。从血清表达水平的研究出发,不难发现 miR-22 在 NSCLC 患者的外周血中出现显著高表达,尤其在肿瘤分化、TNM 分期、转移等因素中出现差异化表达^[14]。本研究在不同临床特征 NSCLC 患者血清 miR-22 表达也证实了以上观点。由此,miR-22 参与了 NSCLC 的进程,且在不同临床特征患者中出现差异表达,这为 miR-22 开发成 NSCLC 液体活检中的分子靶标提供了依据。

目前 miR-22 与 NSCLC 患者临床特征的分析,主要集中在不同临床特征患者血清 miR-22 表达量,无法全面揭示 miR-22 与 NSCLC 临床特征的相关性^[15]。因此,本研究中以 NSCLC 患者血清 miR-22 平均表达量分组,分析血清 miR-22 水平高低与临床特征的相关性。结果显示,血清 miR-22 水平高低与 NSCLC 患者 N 分期、M 分期、肺癌肝转移和肺内转移具有相关性,且 N2 期、N3 期、M1 期、肺癌肝转移和肺内转移的患者更易出现 miR-22 高表达。此研究结果证实,血清 miR-22 水平与 NSCLC 患者的转移密切相关。

最新研究指出^[16],血清 miR-22 水平与 NSCLC 患者的总生存率和无病生存率具有相关性。然而血清 miR-22 在 NSCLC 患者预后中的价值还需进一步明确。因而,本研究纳入肿瘤特异性存活时间和总存活时间两个预后关键指标,进行评价血清 miR-22 水平在 NSCLC 预后中的价值。结果表明 miR-22 低表达患者 1、3、5 年生存率和平均生存期均高于 miR-22 高表达患者。由此,miR-22 低表达的 NSCLC 患者预后优于 miR-22 高表达的患者。为了进一步挖掘血清 miR-22 水平在 NSCLC 预后中的价值,本研究利用 Cox 多因素回归分析的方法,纳入了年龄、性别、肿瘤原发部位、偏侧性、TNM 分期、分

级、肺癌骨转移和 miR-22 水平等因素,证实了血清 miR-22 水平是 NSCLC 独立的预后因素。以上结果也进一步证实了,血清 miR-22 水平可作为 NSCLC 预后分析的可靠性指标之一。

参考文献

- [1] Malhotra J, Jabbour S K, Pine S. Impact of surveillance frequency on survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) survivors[J]. *Transl Lung Cancer R*, 2019, 8(4): 347-50.
- [2] 李琛, 杨晓光, 钱海红, 等. TRIM59 在非小细胞肺癌中的表达、临床意义及与 c-myc、CDC25A 蛋白的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(2): 287-91.
- [3] 袁婕, 张伟, 王捷忠. 局部晚期肺鳞癌患者接受三种不同方式放化疗的生存分析和预后影响因素分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(3): 312-6, 335.
- [4] 秦新新, 邱竞, 吕雪莲, 等. miR-17 通过调节脂肪酸代谢抑制非小细胞肺癌 A549 细胞的生长和转移[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(7): 1057-63.
- [5] 赵声春, 贾其磊, 章培, 等. 免疫组化在肺小活检中对肺癌组织学分型的鉴别诊断意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(12): 1848-51.
- [6] 王付满, 吕希利, 张百江, 等. 液体活检在非小细胞肺癌靶向治疗中应用[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(7): 572-6.
- [7] Xu M J, Li J F, Wang X, et al. MiR-22 suppresses epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer by inhibiting Snail and MAPK1/Slug/vimentin feedback loop[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 1-14.
- [8] 张宝秋, 丁湘璇, 孙勇, 等. 非小细胞肺癌患者血清中 miR-22 检测的临床意义[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(7): 1165-7.
- [9] Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system; Review of the changes and implications[J]. *World J Radiol*, 2012, 4(4): 128-34.
- [10] Ledet E M, Lilly M B, Sonpavde G, et al. Comprehensive analysis of AR alterations in circulating tumor DNA from patients with advanced prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(4): 327-33.
- [11] Christou N, Meyer J, Popeskou S, et al. Circulating tumour cells, circulating tumour DNA and circulating tumour miRNA in blood assays in the different steps of colorectal cancer management, a review of the evidence in 2019[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5953036.
- [12] Zhang K, Li X Y, Wang Z M, et al. MiR-22 inhibits lung cancer cell EMT and invasion through targeting snail[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16): 3598-604.
- [13] Zhang X, Li Y H, Wang D, et al. miR-22 suppresses tumorigenesis and improves radiosensitivity of breast cancer cells by targeting Sirt1[J]. *Biol Res*, 2017, 50(1): 27.
- [14] 杨侠, 张秋红, 苏文媚, 等. 肺癌患者血清 miRNA-22 表达水平及临床意义探讨[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(18): 1373-8.
- [15] 张玉洁, 王微微, 商安全, 等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-22 和 miR-126 的检测及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(12): 1403-8.
- [16] Ulivi P, Petracci E, Marisi G, et al. Prognostic role of circulating miRNAs in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 131-45.

The clinic value research on serum miR-22 detection in the prognosis of non-small cell lung cancer

Ye Guangbin^{1,2}, Luo Shiguan³, Zhang Zhongwei¹, Huang Wei⁴, Ling Bo¹

(¹School of Pharmacy, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000; ²Medical College of Guangxi University, Nanning 533004; ³Dept of Cardiothoracic Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000; ⁴Dept of Cardiothoracic Surgery, Chongqing People's Hospital, Chongqing 400013)

Abstract Objective The study aimed at exploring the expression level and clinical significance of miR-22 in serum of patients with non-small cell lung cancer. **Methods** 276 patients with NSCLC diagnosed were collected. The expression of miR-22 in serum was detected by qRT-PCR, and its correlation with clinical features and prognosis was analyzed. **Results** The serum level of miR-22 in NSCLC patients was higher than that in normal subjects ($P < 0.01$). According to the different clinical characteristics of NSCLC patients, we could know that the expression of miR-22 was different in M stage, N stage, tumor differentiation degree, lung cancer bone metastasis, lung cancer liver metastasis and intrapulmonary metastasis groups ($P < 0.05$). High level group and low level group were divided according to the average level of serum miR-22 in NSCLC patients, and the expression of serum miR-22 was correlated with N stage, M stage, liver metastasis and intrapulmonary metastasis of lung cancer. Survival analysis showed that the prognosis of NSCLC patients with low serum miR-22 expression was better than that of the patients with high serum miR-22 expression ($P < 0.05$). Multivariate Cox analysis confirmed that serum miR-22, T stage, M stage, bone metastasis of lung cancer and primary tumor laterality were independent prognostic factors of NSCLC patients. **Conclusion** The expression of serum miR-22 is closely related to the occurrence and development of non-small cell lung cancer patients, which can be used as an independent prognostic factor for NSCLC patients.

Key words non-small cell lung cancer; miR-22; prognosis; clinical value