

[文章编号] 1000-2200(2014)10-1358-03

· 临床医学 ·

## miRNA-143 在非小细胞肺癌组织中的表达

严玉兰, 荣光生

**[摘要]** **目的:**探讨微小 RNA(miRNA)-143 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达水平及其与临床病理特征之间的关系。**方法:**选取40例NSCLC组织及其癌旁组织,采用实时荧光定量聚合酶链反应技术检测 miRNA-143 的表达水平,并分析其与临床病理特征之间的关系。**结果:**miRNA-143 在 NSCLC 组织中的表达水平低于癌旁组织( $P < 0.05$ );miRNA-143 的表达在不同年龄、性别、组织学类型、分化程度、TNM 分期期间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。NSCLC 伴淋巴结转移的肺癌组织中 miRNA-143 的表达水平低于 NSCLC 不伴淋巴结转移的肺癌组织( $P < 0.05$ )。**结论:**miRNA-143 在 NSCLC 组织中表达下调,且可能与肺癌细胞的转移有关。

**[关键词]** 癌,非小细胞肺;微小 RNA;淋巴结转移**[中国图书资料分类法分类号]** R 734.2 **[文献标志码]** A

## The expression of miRNA-143 in non-small cell lung cancer tissue

YAN Yu-lan, RONG Guang-sheng

(Department of Respiratory Medicine, The Third People's Hospital of Hefei, Hefei Anhui 230022, China)

**[Abstract]** **Objective:**To explore the expression of micro RNA(miRNA)-143 in non-small cell lung cancer(NSCLC) tissue and relationship with clinicopathological features of tissue. **Methods:**The expression levels of miRNA-143 in NSCLC and adjacent cancerous tissue of 40 cases were detected by real-time PCR. The relationship of miRNA-143 expression with clinicopathological features of tissue was analyzed. **Results:**The expression of miRNA-143 in NSCLC tissue was significantly lower than that in adjacent cancerous tissue ( $P < 0.05$ ). The expression differences of miRNA-143 in different ages, gender, histologic types, differentiation degrees and TNM stages were not statistical significance( $P > 0.05$ ). The expression level of miRNA-143 in NSCLC tissue with lymph node metastasis was lower than that in NSCLC tissue without lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:**The expression level of miRNA-143 in NSCLC tissue decreases, which may be correlated with the cell metastasis of lung cancer.

**[Key words]** carcinoma, non-small cell lung; microRNA; lymph node metastasis

[收稿日期] 2013-09-12

[作者单位] 安徽省合肥市第三人民医院 呼吸病科, 230022

[作者简介] 严玉兰(1970-),女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 荣光生,主任医师。E-mail: rhm2007.ok@163.com

和出血量的大小有相对准确的规律性。病灶部位越表浅,出血量越大,则 CEEG 异常率越高。CEEG 变化亦与病情严重程度有关,若病侧半球的背景活动呈进行性抑制加重,则为预后不良的征像。

综上所述,脑出血急性期的 CEEG 检查及追踪观察对脑出血的预后判断及疗效评估有重要意义,CT 反映脑组织结构的变化,而 CEEG 能反映病灶及周围组织的脑功能的变化,这些变化常先于 CT 出现,二者可起到相互补充的作用。CEEG 在急性脑血管病的应用中显示了良好的前景,对判断预后及指导治疗有较重要的意义,可逐渐推广使用。

## [参 考 文 献]

[1] Jordan KG. Continuous EEG monitoring in the neuroscience intensive care unit and emergency department [J]. J Clin

目前,肺癌已成为全球范围内发病率及病死率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌类型的85%,严重威胁人类健康<sup>[2]</sup>。肺癌的发生、发展通常伴有

Neurophysiol, 1999, 16(1):4.

[2] 黄远桂,吴声伶. 临床脑电图学[M]. 西安:陕西科技出版社, 1984:141-142.

[3] 王大明,胡浩宇. 急性脑血管病的连续脑电图监测[J]. 国际脑血管病杂志, 2007, 15(10):767-770.

[4] 王翠欣,崔香灿. 脑血栓形成的脑电图某些规律性变化初探[J]. 临床脑电杂志, 1994, 3(1):18-20.

[5] Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke [J]. J Clin Neurophysiol, 2004, 21(5):341-352.

[6] Pandian JD, Cascino GD, So EL, et al. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological intensive care unit, clinical features and outcome [J]. Arch Neurol, 2004, 61(7):1092-1094.

[7] 熊有生,卢杰. 动态脑电图监测在急性脑血管病 292 例应用[J]. 新医学, 1998, 29(4):178-180.

(本文编辑 刘畅)

基因的异常与改变,对肺癌发生过程中分子机制的探索有助于临床进一步诊断与治疗。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类具有转录后调控功能的非编码小分子 RNA,参与机体多种生理及病理过程<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>发现,miRNA 可作为肿瘤抑制或促进因子,参与肿瘤的发生。其中,miRNA-143 已被发现在结肠癌、胃癌等肿瘤组织中表达异常。但关于其与 NSCLC 发生的关系目前少有研究。本研究通过检测 NSCLC 组织中 miRNA-143 的表达情况,并与临床病理因素进行分析,以探讨其在 NSCLC 发生中的作用。

## 1 资料与方法

1.1 标本来源 所有标本取自我院 2009 年 1 月至 2012 年 6 月住院行手术治疗的 NSCLC 患者,随机抽取 40 例,男 32 例,女 8 例,年龄 37 ~ 73 岁,术前均未接受放疗及化疗,标本均经病理证实。实验材料为病理科存档的石蜡组织标本,癌旁正常组织(距离癌组织 > 5 cm)作为对照。依据 1999 年世界卫生组织的肺肿瘤组织学分型标准,分为肺鳞癌 29 例,肺腺癌 8 例,其他类型 3 例;组织学分级为高分化 + 中分化 19 例,低分化 21 例;按 2009 国际肺癌研究学会(IASLC)公布的第 7 版肺癌 TNM 分期标准: I 期 1 例, II 期 13 例, III + IV 期 17 例;有淋巴结转移者 23 例,无淋巴结转移者 17 例。

1.2 主要试剂及仪器 miRNAeasy 总 RNA 抽提试剂购自德国 QIAGEN 公司; miRNA 反转录试剂、TaqMan miRNA Assay 试剂购自美国 ABI 公司; ABI7500 型荧光定量 PCR 仪购自美国 ABI 公司。

1.3 miRNA-143 表达水平的检测 采用 Trizol 法提取总 RNA,通过比较 28 S 与 18 S 两条带,分析其完整性,紫外分光光度仪进行纯度分析和定量,要求 A260/A280 值在 1.8 ~ 2.0 之间。根据反转录试剂盒操作说明,将 RNA 反转录成 cDNA。使用实时荧光定量聚合酶链反应技术 (real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction technique, qRT-PCR) 检测 miRNA-143 的含量,每组实验重复 3 次。选择 miRNA-U6 为内参照,定量方法参照文献<sup>[6]</sup>,用  $2^{-\Delta CT}$  表示 (CT 代表循环阈值,  $\Delta CT = CT_{miRNA-143} - CT_{U6}$ ) 目的基因的相对含量。

1.4 统计学方法 采用  $t$  检验和方差分析。

## 2 结果

2.1 miRNA-143 在肺癌组织与正常肺组织中的表达比较 NSCLC 组织中 miRNA-143 表达水平为  $0.10 \pm 0.05$ ,明显低于配对正常肺组织中的  $0.38 \pm 0.12$  ( $\bar{d} \pm s_d = 0.28 \pm 0.13, t = 13.62, P < 0.01$ )。

2.2 NSCLC 与 miRNA-143 临床病理特征的关系 NSCLC 组织中 miRNA-143 的表达水平在不同年龄、性别、组织学类型、分化程度、TNM 分期间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),NSCLC 伴淋巴结转移的肺癌组织中 miRNA-143 表达水平低于 NSCLC 不伴淋巴结转移的肺癌组织 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 NSCLC 临床病理学特征与 miRNA-143 表达的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	<i>n</i>	miRNA-143	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> <sub>组内</sub>
性别					
男	32	0.083 ± 0.056	1.54 <sup>△</sup>	>0.05	-
女	8	0.100 ± 0.014			
年龄/岁					
≤45	10	0.105 ± 0.062	1.36*	>0.05	-
>45	30	0.080 ± 0.046			
病理类型					
鳞癌	29	0.097 ± 0.051	2.46	>0.05	0.002
腺癌	8	0.060 ± 0.041			
其他	3	0.056 ± 0.037			
分化程度					
高 + 中	19	0.092 ± 0.047	0.68*	>0.05	-
低	21	0.081 ± 0.055			
分期					
I	10	0.092 ± 0.063	0.62	>0.05	0.003
II	13	0.109 ± 0.040			
III + IV	17	0.066 ± 0.044			
淋巴结转移					
无	17	0.064 ± 0.036	2.54*	<0.05	-
有	23	0.103 ± 0.055			

\* 示  $t$  值;  $\Delta$  示  $t'$  值

## 3 讨论

近几十年来,肺癌的发病率及死亡率增长迅速,已跃居我国及世界癌症之首位,目前肺癌的 5 年生存率仅为 15%,成为对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤。肺癌的病因至今尚不完全明确,随着分子生物学研究的深入,发现肺癌的发病机制与细胞的恶性增殖、分化障碍等密切相关,因此,从分子水平探讨由于基因表达调控异常所导致的细胞增殖、活化通路的开放对进一步认识肺癌的发生、发展有

重要意义<sup>[7-8]</sup>。

miRNA 是一类新发现的小片段非编码小分子 RNA,广泛存在于真核生物中,通过特异性降解或抑制靶蛋白的翻译,在转录后水平调控靶基因的表达。其生物学功能几乎涉及所有生命活动的调节及多数疾病的发病过程,已成为分子生物学及分子遗传学的研究热点<sup>[9]</sup>。miRNA 参与癌细胞生物程序的调控,间接发挥促癌基因和抑癌基因的功能,在肿瘤的发生和发展中尤为重要。其中,miRNA-143 已被证实是在包括结肠癌<sup>[10]</sup>、前列腺癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、食管癌<sup>[13]</sup>等多种肿瘤中表达变化较为明显的 miRNA 之一,变化趋势为在癌组织中表达下调。miRNA-143 通过与其多个靶基因的共同作用抑制细胞的增殖、侵袭、促进细胞凋亡,发挥类似抑癌基因的作用。Chen 等<sup>[14]</sup>研究发现,miRNA-143 在结肠癌组织中表达水平很低,恢复其表达后能明显抑制结肠癌细胞的增殖,进一步探索发现 miRNA-143 可能通过作用其靶基因 KRAS 进而在转录后水平发挥调控作用,抑制结肠癌细胞的增殖及侵袭。另有文献<sup>[15]</sup>报道,miRNA-143 在前列腺癌组织中亦表达下调,动物实验中过表达 miRNA-143 能通过其靶基因 ERK5 进而抑制前列腺癌细胞的增殖,促进癌细胞的凋亡。

目前,关于 miRNA-143 在肺癌组织中的表达变化尚不明确。本研究采用 qRT-PCR 的方法检测 40 例 NSCLC 患者手术标本中 miRNA-143 的表达水平。结果发现,NSCLC 组织中 miRNA-143 表达水平低于配对正常肺组织 ( $P < 0.05$ ),提示 miRNA-143 可能与 NSCLC 的发生密切相关。进一步分析显示,miRNA-143 在不同的年龄、性别、组织学类型、分化程度、TNM 分期等临床病理特征间的表达水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); NSCLC 伴淋巴转移的肺癌组织中 miRNA-143 表达水平低于 NSCLC 不伴淋巴转移的肺癌组织 ( $P < 0.05$ )。结合文献,我们推测:miRNA-143 可能与肺癌细胞的转移密切相关,miRNA-143 的表达降低,减弱了其对肺癌细胞转移能力的抑制,从而参与了肿瘤的发生、发展。目前,此类研究尚不多见。接下来,我们将通过进一步的实验探讨 miRNA-143 与肺癌细胞转移之间的分子机制,分析 miRNA-143 在 NSCLC 发生中的作用。

总之,本研究发现 miRNA-143 在 NSCLC 组织中低表达,与 NSCLC 的淋巴转移有一定关系,对

NSCLC 的诊断、病情监测和治疗有一定意义。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, *et al.* Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61 (4): 212 - 236.
- [2] Khan K, Hanna GG, Campbell L, *et al.* Re-challenge chemotherapy with gemcitabine plus carboplatin in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2013, 5 (28): 134 - 145.
- [3] Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9 (3): 219 - 230.
- [4] Medina PP, Slack FJ. Inhabiting microRNA function *in vivo* [J]. *Nat Methods*, 2009, 6 (1): 37 - 38.
- [5] Boyerinas B, Park M, Hau A, *et al.* The role of let-7 in cell differentiation and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17 (1): 19 - 36.
- [6] 余舜武, 刘鸿艳, 罗利军. 利用不同实时定量 PCR 方法分析相对基因表达差异 [J]. *作物学报*, 2007, 33 (7): 1214 - 1218.
- [7] Sun L, Li H, Chen J, *et al.* A SUMOylation-dependent pathway regulates SIRT1 transcription and lung cancer metastasis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 5 (12): 887 - 898.
- [8] Yu Y, He J. Molecular classification of non-small-cell lung cancer: diagnosis, individualized treatment, and prognosis [J]. *Front Med*, 2013, 7 (2): 157 - 171.
- [9] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120 (1): 15 - 20.
- [10] Zhu H, Dougherty U, Robinson V, *et al.* EGFR signals downregulate tumor suppressors miR-143 and miR-145 in Western diet-promoted murine colon cancer: role of G<sub>1</sub> regulators [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9 (7): 960 - 975.
- [11] Wu D, Huang P, Wang L, *et al.* MicroRNA-143 inhibits cell migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase 13 in prostate cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8 (2): 626 - 630.
- [12] Li X, Luo F, Li Q, *et al.* Identification of new aberrantly expressed miRNAs in intestinal-type gastric cancer and its clinical significance [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26 (6): 1431 - 1439.
- [13] Ni Y, Meng L, Wang L, *et al.* MicroRNA-143 functions as a tumor suppressor in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gene*, 2013, 517 (2): 197 - 204.
- [14] Chen X, Guo X, Zhang H, *et al.* Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2009, 28 (10): 1385 - 1392.
- [15] Clapé C, Fritz V, Henriquet C, *et al.* miR-143 interferes with ERK5 signaling, and abrogates prostate cancer progression in mice [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (10): e7542.

( 本文编辑 章新生 )