

# 胃癌患者癌组织 miR-183-5p、mTOR 表达与肿瘤恶性生物学行为及预后的关系研究

杨文渊 金小龙 王溪 徐佳

**[摘要]** **目的** 分析胃癌患者癌组织微小核糖核酸(miR)-183-5p、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达与肿瘤恶性生物学行为及预后的关系。**方法** 收集经手术切除的94例胃癌患者的胃癌组织和癌旁组织标本(距离癌灶边缘距离>5 cm)。记录入组患者的病理资料,比较患者癌组织和癌旁组织 miR-183-5p、mTOR 表达量,分析癌组织 miR-183-5p 与 mTOR 表达的相关性。分析 miR-183-5p、mTOR 表达与胃癌临床病理特征之间的关系。出院后跟踪随访,随访记录两组患者生存情况,分析 miR-183-5p、mTOR 表达量与预后的关系。**结果** 癌组织 miR-183-5p、mTOR 的相对表达量高于癌旁组织( $t$  分别=14.71、11.11,  $P$  均<0.05)。Pearson 分析显示,癌组织 miR-183-5p 与 mTOR 相对表达量呈正相关( $r=0.21, P<0.05$ )。淋巴结转移、浸润深度超过深肌层、TNM 分期为Ⅲ期和Ⅳ期、分化程度为低分化的胃癌患者 miR-183-5p、mTOR 相对表达量均明显高于无淋巴结转移、浸润深度累及深肌层、TNM 分期为Ⅰ期和Ⅱ期、分化程度为中高分化的胃癌患者( $t$  分别=8.53、8.19、12.96、5.00; 14.45、15.57、14.62、16.38,  $P$  均<0.05)。随访期间共发生37例患者死亡,以 miR-183-5p 表达量平均值3.92为界,将患者分为高表达组(miR-183-5p $\geq 3.92, n=39$ )和低表达组(miR-183-5p<3.92,  $n=55$ );以 mTOR 表达量平均值1.96为界,将患者分为高表达组(mTOR $\geq 1.96, n=34$ )和低表达组(mTOR<1.96,  $n=60$ )。Kaplan-Meier 分析显示,miR-183-5p 高表达组总生存率、无病生存率均低于 miR-183-5p 低表达组( $\chi^2$  分别=14.68、24.63,  $P$  均<0.05), mTOR 高表达组总生存率、无病生存率均低于 mTOR 低表达组( $\chi^2$  分别=15.42、23.51,  $P$  均<0.05)。**结论** 胃癌患者癌组织 miR-183-5p、mTOR 表达与肿瘤恶性生物学行为和预后有关,随着胃癌组织淋巴结转移、浸润深度增加、临床分期增加、分化程度降低,miR-183-5p、mTOR 表达越高,预后越差。

**[关键词]** 胃癌; 微小核糖核酸-183-5p; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 肿瘤恶性生物学行为; 预后

**Relationship between miR-183-5p, mTOR and biological behaviors of tumor malignancy, prognosis in patients with gastric cancer** YANG Wenyuan, JIN Xiaolong, WANG Xi, et al. Department of Gastroenterology, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, China.

**[Abstract]** **Objective** To analyze the relationship between micro RNA (miR)-183-5p, mammalian target of rapamycin (mTOR) and biological behaviors of tumor malignancy, prognosis in patients with gastric cancer. **Methods** The specimens of surgically excised gastric cancer tissues and para-carcinoma tissues (distance from the edge of cancer >5 cm) were collected from 94 patients with gastric cancer. The pathological data of enrolled patients were recorded. The expression levels of miR-183-5p and mTOR in cancer tissues and para-carcinoma tissues of patients were compared. The correlation between miR-183-5p and mTOR in cancer tissues, and the relationship between miR-183-5p, mTOR and clinicopathological characteristics of gastric cancer were analyzed. All were followed up after discharge to record survival. The relationship between miR-183-5p, mTOR and prognosis was analyzed. **Results** The relative expression levels of miR-183-5p and mTOR in cancer tissues were higher than those in para-carcinoma tissues ( $t=14.71, 11.11, P<0.05$ ).

Pearson analysis showed that miR-183-5p was positively correlated with mTOR in cancer tissues ( $r=0.21, P<0.05$ ). The relative expression levels of miR-183-5p and mTOR in patients with lymph node metastasis, invasion depth exceeding deep muscle layer, TNM staging at stage III-IV and low dif-

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.004.004

基金项目:台州市科技计划项目(22ywb32)

作者单位:318000 浙江台州,台州市中心医院(台州学院附属医院)消化内科(杨文渊、金小龙),全科医学科(王溪);岳阳市中心医院胃肠外科(徐佳)

ferentiation were significantly higher than those with non-metastasis, invasion depth involving deep muscle layer, TNM staging at stage I - II and medium to high differentiation ( $t=8.53, 8.19, 12.96, 5.00, 14.45, 15.57, 14.62, 16.38, P<0.05$ ). There were 37 patients died during follow-up. According to mean miR-183-5p (3.92), patients were divided into high expression group (miR-183-5p  $\geq 3.92, n=39$ ) and low expression group (miR-183-5p  $< 3.92, n=55$ ). According to mean mTOR (1.96), patients were divided into high expression group (mTOR  $\geq 1.96, n=34$ ) and low expression group (mTOR  $< 1.96, n=60$ ). Kaplan-Meier analysis showed that overall survival rate and disease-free survival rate in high-expression miR-183-5p group were lower than those in low-expression miR-183-5p group ( $\chi^2=14.68, 24.63, P<0.05$ ). The overall survival rate and disease-free survival rate in high-expression mTOR group were lower than those in low-expression mTOR group ( $\chi^2=15.42, 23.51, P<0.05$ ). **Conclusion** The expressions of miR-183-5p and mTOR in cancer tissues are related to biological behaviors of tumor malignancy and prognosis in patients with gastric cancer. With lymph node metastasis, invasion depth increase, clinical staging increase and differentiation decrease, the higher the expressions of miR-183-5p and mTOR, the worse the prognosis.

**[Key words]** gastric cancer; micro ribonucleic acid-183-5p; mammalian target of rapamycin; biological behavior of tumor malignancy; prognosis

胃癌是消化道常见恶性肿瘤,其发病率较高<sup>[1]</sup>。疾病早期阶段的临床表现无特异性,多数患者确诊时已处于晚期,预后效果不理想<sup>[2]</sup>。miRNA调控肿瘤发生、转移及新生血管形成,在胃癌中具有正负向调节作用<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸-183-5p(microRNA, miR-183-5p)在结肠癌中高表达<sup>[4]</sup>,但胃癌机制不明。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)为信号通路中心,调控多种癌症,是多种药物治疗的靶点<sup>[5]</sup>。当前,尚无miR-183-5p、mTOR表达情况与胃癌进展关系的研究。据此,本次研究旨在探讨胃癌患者癌组织miR-183-5p、mTOR表达与肿瘤恶性生物学行为及预后的关系,旨在为寻求胃癌新的治疗靶点提供一定帮助。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年1月至2023年1月台州市中心医院(台州学院附属医院)手术切除的94例胃癌患者的胃癌组织和癌旁组织标本(距离癌灶边缘距离 $>5$  cm)。其中男性53例、女性41例;年龄52~69岁,平均年龄(60.37 $\pm$ 2.71)岁。纳入标准包括:①符合胃癌诊断指南<sup>[6]</sup>,且经组织病理学明确诊断;②均自愿行手术方法切除;③术前未进行放疗、化疗等其他临床治疗。排除标准包括:①合并其他恶性肿瘤;②失访;③合并全身感染、肝肾功能严重损伤;④临床资料不完整。本次研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对研究内容均知情同意。

### 1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集患者一般资料,如性别、年龄,并收集患者病理资料,如淋巴结转移、远处转移、浸润深度、TNM分期、分化程度和肿瘤长径等。

1.2.2 miR-183-5p、mTOR检测 取患者的胃癌组织及癌旁正常组织(距离癌灶边缘距离 $>5$  cm),利用Trizol法提取总RNA,提取步骤按照说明书操作。然后取2  $\mu$ L的总RNA,采用逆转录试剂盒(由南京诺唯赞生物科技股份有限公司生产)将其反转录为cDNA。采用实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)对cDNA进行扩增,置于PCR仪中进行测定。PCR引物序列:miR-183-5p上游引物:5'-TCGGCAGGCGTGTGACGCAACG-3',下游引物:5'-TCGGGTTAAGGTCGCCA-CATAGAG-3';扩增反应的条件设定:初始预变性温度为95  $^{\circ}$ C,持续10 min;随后进入循环扩增阶段,每个循环包括95  $^{\circ}$ C变性15 s,60  $^{\circ}$ C退火45 s,65  $^{\circ}$ C延伸1 min,共计进行40个循环。为了量化miR-183-5p的表达水平,选择U6作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算其相对表达量。mTOR上游引物:5'-AACGCTG-GCTCCGAAAACCTT-3',下游引物:5'-CCTAAGGCG-GTAAAATGCC-3';扩增条件:95  $^{\circ}$ C预变性10 min,然后95  $^{\circ}$ C变性15 s,60  $^{\circ}$ C退火60 s,68  $^{\circ}$ C延伸30 s,共40个循环。

1.2.3 随访 以门诊或电话的方式跟踪随访,所有患者均随访至2023年10月,随访时间为9~34个月,中位随访22个月,随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件行数据分析处理,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用两样本独立 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关性分析癌组织miR-183-5p与mTOR表达的关系, Kaplan-

Meier绘制胃癌患者的生存率,并应用Log-rank检验比较差异。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癌组织与癌旁组织 miR-183-5p、mTOR 相对表达量比较见表1

表1 癌组织与癌旁组织 miR-183-5p、mTOR 相对表达量比较

组织类型	miR-183-5p	mTOR
癌组织	3.92±0.85*	1.96±0.45*
癌旁组织	2.35±0.59	1.34±0.30

注:\*,与癌旁组织比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,癌组织 miR-183-5p、mTOR 的相对表达量均高于癌旁组织,差异均有统计学意义( $t$ 分别=14.71、11.11, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.2 癌组织 miR-183-5p 与 mTOR 表达的相关性 癌组织 miR-183-5p 与 mTOR 相对表达量呈正相关( $r=0.21$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 胃癌患者不同临床病理特征的 miR-183-5p、mTOR 表达比较见表2

表2 胃癌患者不同临床病理特征的 miR-183-5p、mTOR 表达比较

临床病理特征	$n$	miR-183-5p	mTOR	
性别	男	53	3.85±0.76	1.90±0.38
	女	41	4.02±0.70	2.04±0.49
年龄	≤60岁	56	3.79±0.85	1.92±0.40
	>60岁	38	4.11±1.02	2.03±0.59
淋巴结转移	无	35	2.87±0.65	1.19±0.30
	有	59	4.54±0.98	2.42±0.45
远处转移	无	38	3.62±1.19	1.84±0.42
	有	56	4.12±1.45	2.05±0.64
浸润深度	累及深肌层	59	3.13±0.97	1.43±0.30
	超过深肌层	35	5.24±1.53	2.86±0.59
TNM分期	I期、II期	31	2.58±0.54	1.01±0.29
	III期、IV期	63	4.58±0.77	2.43±0.50
分化程度	低	38	4.76±1.71	2.66±0.38
	中、高	56	3.35±1.02	1.49±0.31
肿瘤长径	<5 cm	41	3.74±1.08	1.89±0.41
	≥5 cm	53	4.06±1.19	2.02±0.47

由表2可见,淋巴结转移、浸润深度超过深肌层、TNM分期为III期和IV期、分化程度为低分化的胃癌患者 miR-183-5p、mTOR 相对表达量均明显高于无淋巴结转移、浸润深度累及深肌层、TNM分期为I期和II期、分化程度为中、高分化的胃癌患者( $t$ 分别=8.53、8.19、12.96、5.00; 14.45、15.57、14.62、

16.38, $P$ 均 $<0.05$ )。

2.4 随访期间,纳入研究的94例胃癌患者中发生死亡37例,以癌组织 miR-183-5p 表达量平均值3.92为界限,将患者分为高表达组(miR-183-5p>3.92, $n=39$ )和低表达组(miR-183-5p<3.92, $n=55$ );以癌组织 mTOR 表达量平均值1.96为界限,将患者分为高表达组(mTOR≥1.96, $n=34$ )和低表达组(mTOR<1.96, $n=60$ )。不同 miR-183-5p、mTOR 表达量患者的生存曲线见图4。

由图4可见,在 miR-183-5p 的表达水平分组中,高表达组总生存率为46.15%(18/39)、无病生存率为28.21%(11/39);低表达组总生存率为70.91%(39/55)、无病生存率为54.55%(30/55)。统计结果显示,miR-183-5p 高表达组总生存率、无病生存率均低于 miR-183-5p 低表达组,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=14.68、24.63, $P$ 均 $<0.05$ )。在 mTOR 的表达水平分组中,高表达组总生存率为44.12%(15/34)、无病生存率为26.47%(9/34);低表达组总生存率为70.00%(43/60)、无病生存率为55.00%(33/60)。统计结果显示,mTOR 高表达组总生存率、无病生存率均低于 mTOR 低表达组,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=15.42、23.51, $P$ 均 $<0.05$ )。

## 3 讨论

胃癌的发生与发展涉及多种基因、多种信号传导途径<sup>[7,8]</sup>。研究显示,肿瘤的复发和转移是造成患者死亡率高的主要原因<sup>[9]</sup>,故寻求可靠的分子标志物和有效的治疗靶点迫在眉睫。miRNA 与恶性肿瘤的关系及机制备受关注,其通过与非编码区靶基因3'-UTR结合,在转录水平调控表达,参与有丝分裂和凋亡。

本次研究发现,癌组织 miR-183-5p、mTOR 的相对表达量较癌旁组织高( $P<0.05$ ),表明 miR-183-5p、mTOR 的表达上调可能参与胃癌的发生和发展。既往 Duan 等<sup>[10]</sup>研究显示,miR-183-5p 可以通过靶向 PDCD4 调控肿瘤细胞增殖。mTOR 属于 PI3K 家族成员,在氨基酸、生长因子和氧气等充分时,mTOR 复合体被激活,引起蛋白、核酸和脂肪合成,抑制细胞自噬,并引导糖代谢从有氧代谢至无氧代谢转变。当细胞发生异常增生或癌变时,mTOR 通过过度活化与表达发挥作用,深度介入癌细胞的代谢调控、凋亡过程、生长周期以及繁殖能力。mTOR 不仅是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的重要参与者,还参与 LKB1/AMPK/mTOR 信号通路。前者

主要参与恶性肿瘤的增殖、新血管形成,其机制涵盖促癌基因受体的活化、PI3K基因的突变或扩增、抑癌基因PTEN表达的下调、以及Akt基因的突变或扩增等多个层面<sup>[11]</sup>;后者主要是通过抑癌基因LKB1通过磷酸化磷酸腺苷激活的蛋白激酶,进而实现对mTOR的负性调控<sup>[12]</sup>。相关性分析显示,癌组织miR-183-5p与mTOR相对表达量呈正相关( $P < 0.05$ ),表明miR-183-5p通过影响mTOR参与胃癌疾病发生。既往研究发现,miR-183-5p通过激活mTOR信号通路,进而促进肝癌肿瘤细胞分泌生长因子,促进肝癌细胞血管生成<sup>[13]</sup>,故推测胃癌疾病发生可能与其类似。由于有氧糖酵解是癌细胞提供能量的主要方式,肿瘤细胞在有氧生理环境下,也会启动有氧糖酵解,产生乳酸等代谢物质,乳酸生成后会反过来促进肿瘤细胞增殖。既往研究显示,miR-183-5p/mTOR信号轴通过调控有氧糖酵解相关蛋白表达促进MGC-803胃癌细胞增殖<sup>[14]</sup>,这或许也是胃癌的发生机制之一。本次研究结果显示,淋巴结转移、浸润深度超过深肌层、TNM分期为Ⅲ期和Ⅳ期、分化程度为低分化的胃癌患者miR-183-5p、mTOR相对表达量均明显高于无淋巴结转移、浸润深度累及深肌层、TNM分期为Ⅰ期和Ⅱ期、分化程度为中、高分化的胃癌患者( $P$ 均 $< 0.05$ )。结果表明miR-183-5p、mTOR表达与肿瘤恶性生物学行为存在一定关联。分析其原因,随着胃癌组织淋巴结转移、浸润深度增加、临床分期增加、分化程度降低,推测miR-183-5p、mTOR及其相关信号通路通过过度激活,促进细胞增殖、血管形成、抑制细胞凋亡及自噬,参与胃癌的侵袭及转移机制。同时,Kaplan-Meier生存曲线结果显示,miR-183-5p、mTOR低表达的患者具有更长的预后生存时间和生存率,提示miR-183-5p、mTOR相对表达量的检测对胃癌患者的预后评估有一定意义。

综上所述,胃癌患者癌组织miR-183-5p、mTOR表达与肿瘤恶性生物学行为和预后有关,随着胃癌组织淋巴结转移、浸润深度增加、临床分期增加、分化程度降低,miR-183-5p、mTOR表达越高,预后越差。本次研究也存在一定不足之处,所纳入样本量偏少,可能导致结果较为单一,对于更多的可能性临床应扩大样本量加以深入研究证实。

#### 参考文献

1 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: Epi-

- demiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4012.
- 2 Li Z, Liu ZM, Xu BH. A meta-analysis of the effect of microRNA-34a on the progression and prognosis of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(23): 8281-8287.
- 3 Shi L, Wang Z, Geng X, et al. Exosomal miRNA-34 from cancer-associated fibroblasts inhibits growth and invasion of gastric cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9):8549-8564.
- 4 于东, 张杉杉, 马丽园, 等. miR-183-5p靶向调控A1BG促进结肠癌细胞迁移[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(11): 1087-1091.
- 5 Querfurth H, Lee HK. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1):44.
- 6 中国胃癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(7):827-851.
- 7 王晓通, 孔凡彪, 李雷, 等. SIVA-1基因和Cdx2基因在胃癌发生发展中的作用、作用机制及其相互作用研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(9):111-114.
- 8 李刚, 刘江豪, 罗璟璐, 等. MMP14通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路影响胃癌的发生、发展机制研究[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(2):92-98.
- 9 魏东, 曹永丽, 杨阳, 等. FAT4表达水平与胃癌临床病理因素和远期生存率相关性分析[J]. *临床外科杂志*, 2018, 26(5):342-345.
- 10 Duan X, Li W, Hu P, et al. MicroRNA-183-5p contributes to malignant progression through targeting PDCD4 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(10):BSR20201761.
- 11 肖潇, 刘艳霞, 危一飞, 等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨益肾疏肝汤对卵巢储备功能减退大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴及卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(8):1023-1029.
- 12 杨云昊, 陶春鹤, 庞芳, 等. 电针通过调节AMPK/mTOR/ULK1信号通路对衰老小鼠肝脏自噬与氧化应激的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(1):7-14.
- 13 林映雪, 崔海鹏, 姚银辉, 等. 基于mTOR信号探究miR-183-5p对肝癌细胞血管生成及VEGF表达的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023, 28(4):430-436.
- 14 王溪, 冯利, 杨文渊, 等. miR-183-5p/mTOR信号轴介导有氧糖酵解促进胃癌细胞增殖[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(3):24-27.

(收稿日期 2024-10-12)

(本文编辑 高金莲)