

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.005
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0023-08

肺癌专题·论著

血清microRNA-198、microRNA-182联合呼出气VOCs在肺部占位性病变性鉴别中的应用*

程友静¹, 张芸芸², 蒋永艳², 江齐昌³

(遵义医科大学第二附属医院 1.呼吸科, 2.体检科, 3.胸外科, 贵州 遵义 563000)

摘要: **目的** 探讨血清microRNA-198(miRNA-198)、microRNA-182(miRNA-182)联合呼出气挥发性有机化合物(VOCs)在肺部占位性病变性鉴别中的价值。**方法** 选取2019年3月—2022年1月贵州遵义医科大学第二附属医院胸外科收治的150例肺部占位性病变性患者, 依据病理诊断将其分为恶性组(85例)和良性组(65例)。比较两组患者一般资料; 比较两组、不同临床分期肺癌患者血清miRNA-198、miRNA-182相对表达量; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析血清miRNA-198、miRNA-182表达以预测肺癌发生的价值; 比较两组患者呼出气VOCs检出情况; 经一致性分析呼出气VOCs诊断肺癌的效能和血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs诊断肺癌的效能。**结果** 两组患者年龄、性别构成、BMI、吸烟史、饮酒史、病程、肿瘤家族史、基础疾病史、病变直径比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。恶性组miRNA-198表达量低于良性组($P<0.05$), miRNA-182表达量高于良性组($P<0.05$)。ROC曲线分析结果, 血清miRNA-198、miRNA-182表达量预测肺癌发生的敏感性分别为92.3%(95% CI: 0.854, 0.973)、95.3%(95% CI: 0.820, 0.988); 特异性分别为81.2%(95% CI: 0.720, 0.894)、95.4%(95% CI: 0.910, 0.976)。TNM I、II期患者miRNA-198相对表达量高于III期、IV期患者($P<0.05$), miRNA-182表达量低于III期、IV期患者($P<0.05$); III期患者miRNA-198相对表达量高于IV期患者($P<0.05$), miRNA-182表达量低于IV期患者($P<0.05$)。恶性组患者3-甲基戊烷、乙苯检出率高于良性组($P<0.05$), 环戊烷检出率低于良性组($P<0.05$)。两组患者呼出气乙烯、丙酮、异戊二烯、甲基环戊烷、十三烷、甲苯、6-甲基-5-庚烯-2-酮、N,N-二甲基酰胺、壬烷、邻二甲苯、1,2,4-三甲苯、 β -蒎烯、萘、茶、丁二酸甲酯、壬醛检出率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。以病理诊断为金标准, 呼出气VOCs诊断肺癌的敏感性为78.8%(95% CI: 0.703, 0.814)、特异性为76.9%(95% CI: 0.725, 0.844)、准确率为78.0%(95% CI: 0.745, 0.827)。病理诊断为金标准, 血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs诊断肺癌的敏感性为96.5%(95% CI: 0.873, 0.981)、特异性为84.6%(95% CI: 0.795, 0.867)、准确率为91.3%(95% CI: 0.826, 0.982)。**结论** 血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs在肺部占位性病变性鉴别中具有一定价值, 且联合检测诊断肺癌的敏感性、准确率更高。

关键词: 肺部占位性病变性; microRNA-198; microRNA-182; 呼出气挥发性有机化合物; 性质
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Application of serum miRNA-198 and miRNA-182 combined with exhaled VOCs in differentiating space-occupying lesions of the lung*

Cheng You-jing¹, Zhang Yun-yun², Jiang Yong-yan², Jiang Qi-chang²

(1. Department of Respiratory, 2. Department of Health Examination, 3. Department of Thoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum microRNA-198 (miRNA-198) and microRNA-182 (miRNA-182) combined with exhaled volatile organic compounds (VOCs) in differentiating space-occupying lesions

收稿日期: 2023-06-12

* 基金项目: 贵州省科技计划项目[No.: 黔科合基础-ZK(2021)重点007]

of the lung. **Methods** The 150 patients with space-occupying lesions of the lung admitted to the Department of Thoracic Surgery of our hospital from March 2019 to January 2022 were selected and divided into malignant group ($n = 85$) and benign group ($n = 65$) according to pathological diagnosis. The general clinical data were compared between the two groups, and serum expressions of miRNA-198 and miRNA-182 were compared between the two groups and among patients with different stages of lung cancer. The values of serum expressions of miRNA-198 and miRNA-182 in predicting the occurrence of lung cancer were analyzed via the receiver operating characteristic (ROC) curves. The detection rates of specific exhaled VOCs were compared between the two groups. The consistency analysis was conducted to compare the efficacy of exhaled VOCs alone and that of serum miRNA-198 and miRNA-182 combined with exhaled VOCs in diagnosing lung cancer. **Results** There was no statistically significant difference in age, sex composition, body mass index (BMI), history of smoking, history of alcohol consumption, course of disease, family history of tumors, or average diameter of lesions between the two groups of patients ($P > 0.05$). Compared with the benign group, the serum level of miRNA-198 was lower ($P < 0.05$) and the serum level of miRNA-182 was higher in the malignant group ($P < 0.05$). As demonstrated by the ROC curve analysis, the sensitivities of serum expressions of miRNA-198 and miRNA-182 in predicting the occurrence of lung cancer were 0.923 (95% CI: 0.854, 0.973) and 0.953 (95% CI: 0.820, 0.988), with the specificities being 0.812 (95% CI: 0.720, 0.894) and 0.954 (95% CI: 0.910, 0.976). Compared with patients with TNM stage I and II lung cancer, the serum expression of miRNA-198 was higher ($P < 0.05$) and the serum level of miRNA-182 was lower in patients with TNM stage III and IV lung cancer ($P < 0.05$). Compared with patients with TNM stage IV lung cancer, the serum expression of miRNA-198 was higher ($P < 0.05$) and that of miRNA-182 was lower in patients with stage IV lung cancer ($P < 0.05$). The detection rates of exhaled cyclopentane, 3-methylpentane and ethylbenzene were different between the malignant group and the benign group ($P < 0.05$). Specifically, the detection rates of 3-methylpentane and ethylbenzene were higher and the detection rate of cyclopentane was lower in the malignant group than in the benign group ($P < 0.05$). There was no difference in the detection rates of ethylene, acetone, isoprene, methylcyclopentane, tridecane, toluene, 6-methyl-5-hepten-2-one, N, N-dimethylformamide, nonane, o-xylene, 1, 2, 4-trimethylbenzene, β -pinene, decane, naphthalene, methyl succinate, and nonanal between the two groups ($P > 0.05$). With pathological diagnosis set as the gold standard, the sensitivity, specificity, and accuracy of exhaled VOCs in the diagnosis of lung cancer were 0.788 (95% CI: 0.703, 0.814), 0.769 (95% CI: 0.725, 0.844), and 0.780 (95% CI: 0.745, 0.827), and those of serum miRNA-198 and miRNA-182 combined with exhaled VOCs in the diagnosis of lung cancer were 0.965 (95% CI: 0.873, 0.981), 0.846 (95% CI: 0.795, 0.867), and 0.913 (95% CI: 0.826, 0.982), respectively. **Conclusions** The combination of serum miRNA-198 and miRNA-182 and exhaled VOCs is of certain value in differentiating space-occupying lesions of the lung, and the combined detection exhibits higher sensitivity and accuracy in the diagnosis of lung cancer.

Keywords: space-occupying lesions of the lung; microRNA-198; microRNA-182; exhaled volatile organic compounds; property

肺占位性病变是指影像学显示肺组织不能确定性质及来源的病灶,其病因复杂,肺结核、肺炎、良性肿瘤等疾病影像学也可表现为肺占位性病变。肺癌是其中较常见的病因,肺癌发病率占全球新发恶性肿瘤的13%,具有较高的发病率、病死率^[1-2]。病理诊断是肺占位性病变诊断的金标准,经皮肺穿刺、痰细菌学、支气管镜、胸腔镜等检查是常规手段,但穿刺活检风险较大,且部分患者需要反复穿刺,而支气管镜因对周围型占位病变诊断率较低,痰细菌学检查阳性率低等,在临床工作应用中均受到一定限制^[3]。近年研究发现, microRNA (miRNA) 可调控基因表达,在多种疾病中发挥重要作用,已

经发现多种 miRNA 与肿瘤发生、侵袭、转移等有关,例如 miRNA-198 和 miRNA-182^[4-5]。目前与肺部疾病相关的 miRNA 已成为临床研究重点。人体内代谢产物,如挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOCs) 由肺交换经呼吸道排出体外,因此呼出气 VOCs 可反映机体疾病状态。呼出气 VOCs 检测是一种无创、安全、快速的检查,可实现对机体生理、病理状态非侵入性判断,易于在临床中开展,有望成为早期诊断肺癌的辅助手段^[6]。基于此,本研究探讨血清 miRNA-198、miRNA-182 与呼出气 VOCs 联合检测在肺占位性病变性质判断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2022年1月贵州遵义医科大学第二附属医院胸外科收治的150例肺部占位性病变患者。其中,良性占位性病变患者65例(43.33%)作为良性组,肺癌患者85例(56.67%)作为恶性组。参考国际抗癌联盟制定的肺癌TNM分期标准进行分组^[7], I期:肿瘤最大直径 ≤ 3 cm,局限于肺或胸膜内; II期:肿瘤最大直径 $> 3 \sim 5$ cm,肿瘤侵犯主支气管,未侵及隆突,侵及胸膜,有阻塞性肺炎或部分肺不张; III期:肿瘤最大直径 $> 5 \sim 7$ cm,肿瘤侵犯胸壁或膈神经或心包,全肺肺不张、肺炎,同一肺叶出现孤立性癌结节; IV期:肿瘤最大直径 > 7 cm,侵及纵隔或心脏或大血管或隆突或主气管或食管或椎体或喉返神经或膈肌,同侧不同肺叶出现孤立性癌结节。最终 I、II期患者有38例, III期患者有29例, IV期患者有18例。纳入标准:①经胸部CT显示肺部占位性病变,病变直径 $3 \sim 15$ cm;②病灶性质不明;③临床资料完整。排除标准:①伴精神疾病;②凝血功能异常;③合并慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等慢性肺疾病;④近期4周内呼吸道感染史;⑤近期有过敏性鼻炎发作史;⑥近期有糖皮质激素使用史;⑦既往有恶性肿瘤史;⑧伴有自身免疫性疾病;⑨重度肝、肾等功能损害。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或其家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测血清miRNA-198、miRNA-182表达 采集患者晨起空腹静脉血5 mL,静置1 h,3 000 r/min离心20 min,取上清液置于 -80 °C冰箱冷冻保存待检。总RNA提取试剂(miRNeasy FFPE Kit和RNase-Free DNase I)购自德国Qiagen公司;逆转录试剂(Prime Script[®] RT reagent Kit with gDNA Eraser)和PCT试剂(SYBR Prime Script[™] miRNA PT-PCT Kit)均购自日本TaKaRa株式会社。反应条件:94 °C预变性3 min, 94 °C变性30 s, 57 °C退火30 s, 72 °C延伸40 s,共40个循环,重复3次。miRNA-198正向引物:5'-GCTCCAGAGGGGAGAT-3';反向引物:5'-GAATACCTCGGACCCTGC-3',均19 bp。miRNA-182正向引物:5'-GCTTTGGCAAGGTAGAACTCACACT-3';反向引物:

5'-TTTGGCAATGGTAGAACTCACACT-3',均20 bp。以U6和 β -actin作为内参,U6正向引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATA-3';反向引物:5'-AACGATTCACGAATTTGCGT-3',均22 bp。 β -actin正向引物:5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACC-3';反向引物:5'-CTCCTTATGTACACGCACGATTTC-3',均23 bp。取约300 μ L血清样本,提总量RNA后严格按照RNA纯化试剂盒说明书操作,用紫外分光光度计(美国赛默飞公司,Aqua Mate Plus)测RNA定量,当A260/A280值为1.8~2.1认为RNA纯度合格,按照逆转录试剂盒说明书进行转录,以cDNA为模板,采用荧光定量PCR仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司,Light Cycler 480],对miRNA-198、miRNA-182进行定量实验。根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达量。

1.2.2 气相色谱质谱技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)检测VOCs含量 采集患者呼出气450 mL,用涂覆50/30 μ m的混合型纤维头DVB/CAR/PDMS进行预富集,用直接萃取法,萃取温度37 °C,时间30 min。样品解析5 min后进入GC-MS,采用气相色谱(美国赛默飞公司,TRACE 1300)联合三重四级杆质谱仪(美国赛默飞公司,TSQ8000),色谱柱DB-624(60 m \times 0.25 mm \times 1.4 μ m)进行化合物分离。条件与参数:99.99%高纯氦气为载气,流速1.0 mL/min,分流比5:1,扫描范围35~200 m/z,温度270 °C(进样口)、250 °C(传输线、MS离子源);柱箱升温:40 °C保持5 min,以10 °C/min升至160 °C,再以5 °C/min升至200 °C,以200 °C保持5 min。

1.3 观察指标

收集患者临床资料、实验室指标。临床资料包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、病程、家族史、病变直径、基础疾病史。实验室指标包括血清miRNA-198、miRNA-182相对表达量和呼出气VOCs含量。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,两两比较用Bonferroni法;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

史、病程、肿瘤家族史、病变直径、基础疾病史比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别构成、年龄、BMI、吸烟史、饮酒

表 1 两组一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 例(%)
恶性组	85	49/36	58.45 ± 10.24	24.53 ± 3.42	45(52.94)
良性组	65	37/28	57.76 ± 10.53	24.15 ± 3.54	39(60.00)
χ^2/t 值		0.008	0.404	0.664	0.745
P 值		0.929	0.687	0.508	0.388

组别	饮酒史 例(%)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤家族史 例(%)	病变直径/(cm, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病史 例(%)
恶性组	14(16.47)	2.24 ± 0.87	5(5.88)	4.48 ± 0.38	23(27.06)
良性组	15(23.08)	2.21 ± 0.65	3(4.62)	4.45 ± 0.32	15(23.08)
χ^2/t 值	1.031	0.233	0.117	0.526	0.309
P 值	0.310	0.816	0.732	0.600	0.578

2.2 两组 miRNA-198、miRNA-182 相对表达量比较

两组患者 miRNA-198、miRNA-182 相对表达量比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 恶性组 miRNA-198 表达量低于良性组, miRNA-182 表达量高于良性组。见表 2。

表 2 两组 miRNA-198、miRNA-182 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miRNA-198	miRNA-182
恶性组	85	13.06 ± 3.65	0.81 ± 0.21
良性组	65	21.55 ± 5.46	0.27 ± 0.08
t 值		11.393	19.657
P 值		0.000	0.000

2.3 血清 miRNA-198、miRNA-182 表达量预测肺癌发生的 ROC 曲线

ROC 曲线分析结果, 血清 miRNA-198、miRNA-182 表达量预测肺癌发生的敏感性分别为 92.3%

(95% CI: 0.854, 0.973)、95.3% (95% CI: 0.820, 0.988); 特异性分别为 81.2% (95% CI: 0.720, 0.894)、95.4% (95% CI: 0.910, 0.976)。见表 3 和图 1。

表 3 血清 miRNA-198、miRNA-182 表达量预测肺癌发生的 ROC 曲线分析

指标	最佳截断值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI		曲线下面积	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
miRNA-198	15.560	92.3	0.854	0.973	81.2	0.720	0.894	0.932	0.892	0.972
miRNA-182	0.440	95.3	0.820	0.988	95.4	0.910	0.976	0.967	0.936	0.998

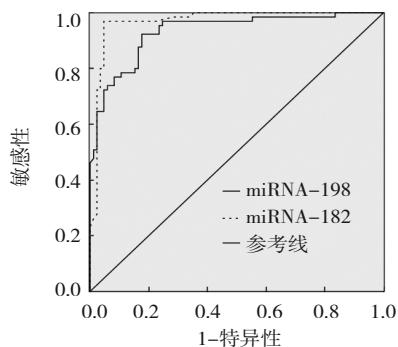


图 1 血清 miRNA-198、miRNA-182 预测肺癌发生的 ROC 曲线

2.4 不同 TNM 分期肺癌患者血清 miRNA-198、miRNA-182 相对表达量比较

不同 TNM 分期肺癌患者血清 miRNA-198、miRNA-182 相对表达量比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。I、II 期患者 miRNA-198 表达量高于 III 期、IV 期患者, miRNA-182 相对表达量低于 III 期、IV 期患者; III 期患者 miRNA-198 相对表达量高于 IV 期患者, miRNA-182 相对表达量低于 IV 期患者。见表 4。

表4 不同TNM分期肺癌患者血清miRNA-198、miRNA-182相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

TNM分期	n	miRNA-198	miRNA-182
I、II期	38	20.13 ± 4.76	0.35 ± 0.07
III期	29	16.73 ± 4.14	0.56 ± 0.18
IV期	18	11.45 ± 2.76	0.89 ± 0.24
F值		26.263	71.127
P值		0.000	0.000

2.5 两组患者呼出气VOCs检出率比较

根据GC-MS设定条件在排除外源因素等干扰

后,共有19种VOCs纳入本研究。两组患者呼出气环戊烷、3-甲基戊烷、乙苯检出率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);恶性组患者3-甲基戊烷、乙苯检出率高于良性组,环戊烷检出率低于良性组。两组患者呼出气其余指标检出率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

2.6 患者呼出气VOCs对肺癌的诊断效能

以病理诊断为金标准,呼出气VOCs诊断肺癌的敏感性为78.8%(95% CI: 0.703, 0.814)、特异性为76.9%(95% CI: 0.725, 0.844)、准确率为78.0%(95% CI: 0.745, 0.827)。见表6。

表5 两组患者呼出气VOCs检出率比较 例(%)

组别	n	乙烯	丙酮	环戊烷	异戊二烯	甲基环戊烷	十三烷	3-甲基戊烷	甲苯	6-甲基-5-庚烯-2-酮
恶性组	85	43(50.59)	85(100.00)	43(50.59)	84(98.82)	8(9.41)	47(55.29)	69(81.18)	85(100.00)	68(80.00)
良性组	65	25(38.46)	65(100.00)	51(78.46)	65(100.00)	6(9.23)	41(63.08)	42(64.62)	65(100.00)	53(81.54)
χ^2 值		2.186	0.000	12.232	0.018	0.001	0.920	5.251	0.000	0.056
P值		0.139	1.000	0.000	0.893	0.970	0.337	0.022	1.000	0.056

组别	N,N-二甲基酰胺	乙苯	壬烷	邻二甲苯	1,2,4-三甲苯	β -蒎烯	葵烷	萘	丁二酸甲酯	壬醛
恶性组	59(69.41)	82(96.47)	78(91.76)	83(97.65)	39(45.88)	66(77.65)	8(9.41)	80(94.12)	59(69.41)	67(78.82)
良性组	54(83.08)	54(83.08)	62(95.38)	64(98.46)	22(33.85)	45(69.23)	3(4.62)	62(95.38)	44(67.69)	56(86.15)
χ^2 值	3.702	7.808	0.776	0.055	2.212	1.356	1.247	0.117	0.051	1.341
P值	0.054	0.005	0.378	0.814	0.137	0.244	0.264	0.732	0.822	0.247

表6 患者呼出气VOCs对肺癌的诊断效能

VOCs	病理诊断		合计
	阳性	阴性	
阳性	67	15	82
阴性	18	50	68
合计	85	65	150

2.7 血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs对肺癌的诊断效能

病理诊断为金标准,病理诊断阳性85例,阴性65例;联合诊断阳性92,阴性58例;病理诊断和联合诊断均为阳性82例,均为阴性55例。血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs诊断肺癌的敏感性为96.5%(95% CI: 0.873, 0.981)、特异性为84.6%(95% CI: 0.795, 0.867)、准确率为91.3%(95% CI: 0.826, 0.982)。见表7。

3 讨论

肺部占位性病变是影像学检查的常见表现,根

据性质可分为良性及恶性占位性病变,恶性中最常见的是肺癌。肺癌的早诊断、早治疗对患者预后有着重要意义^[8]。影像学检查可对肺占位性病变定位及初步性质进行判断,病理诊断是诊断该类疾病的金标准,但对于不能进行病理学检查的患者,结合血清等其他指标对肺占位性病变进一步诊断至关重要^[9]。miRNA是一类长约22个核苷酸的单链小分子非编码RNA,对转录后基因进行调控,其对细胞生长多个过程有调控作用^[10]。相关研究发现,miRNA异常表达与多种恶性肿瘤疾病有关,包括结直肠癌、肺癌等,其可作为癌症诊断、预后等判断的新肿瘤标志物^[11-12]。目前研究发现,作为miRNA家族一员的miRNA-198、miRNA-182异常表达与肺癌的发生、发展密切相关,两者在肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭和转移过程中均发挥着重要作用^[13-14]。呼出气VOCs成分复杂,每人呼出气中VOCs为150~200种,主要成分为硫烃类、氧烃类、氮烃类、烃类等,人体脂质代谢氧化最终产物为碳氢化合物,可循环进入呼吸系统,并

排出体外,因此检测人体特定 VOCs 可对机体病理、生理状态进行判断^[15]。呼出气 VOCs 检测具有无创、快速、敏感性高等特点,对呼出气 VOCs 定性、定量检测已经被用于多种疾病中,包括肺结核、肺癌、结直肠癌等^[16]。但由于每个人研究方式存在差异,致使其敏感性、准确率并不一致,因此笔者推测血清 miRNA-198、miRNA-182 联合呼出气 VOCs 鉴别肺占位性病变性质效能更佳,但尚缺相关研究证实,因而本研究探讨血清 miRNA-198、miRNA-182 联合呼出气 VOCs 在肺占位性病变性质鉴别中的价值。

相关研究显示,miRNA 具有调控细胞分化、增殖、凋亡的功能,在肿瘤发病机制中有着重要作用^[17-18]。循环 miRNA 分子通常可抵抗血液中降解 RNA 的酶,在血清中比较稳定,肿瘤细胞的凋亡、坏死或主动释放均可导致血清特异性 miRNA 表达异常。癌症中 miRNA 具有促癌或抑癌作用,miRNA 的表达改变对癌症的诊断、预测患者预后具有重要意义。已有研究显示,miRNA-198 是一种重要抑癌因子,miRNA-198 与肿瘤的发生、发展密切相关,在肿瘤细胞凋亡、增殖、转移等过程中均发挥着重要作用^[19-20]。王敏玉等^[21]研究发现,miRNA-198 可通过负向调控 E1f3 的表达,抑制结直肠癌细胞增殖、转移。YANG 等^[22]报道显示,miRNA-198 可通过调控 FGFR1 表达,抑制肺癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡。田映国等^[23]研究显示,miRNA-198 可调控盘状结构域受体 2 影响肺癌细胞放疗抵抗,miRNA-198 可增强 A549-R 细胞放疗敏感性,抑制细胞迁移。XIAO 等^[24]研究发现,在卵巢癌中 miRNA-198 可通过调节 PI3K/Akt 信号通路,抑制癌细胞增殖、侵袭和转移。YUAN 等^[25]发现,miRNA-198 对 BIRC5 具有靶向作用,可抑制肾细胞癌增殖、迁移。何明璇等^[26]研究报道,miRNA-198 过量表达可显著抑制 SW620 细胞增殖、Ki-67 和 Bcl-2 蛋白表达,促进癌细胞凋亡,在结肠中起到抑癌作用,且 Circ-0009910 可靶向负调控 miRNA-198 来影响癌细胞增殖、凋亡。WU 等^[27]研究发现,在肺腺癌组织中 miRNA-198 表达量显著下降,上调 miRNA-198 表达量可抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡。本研究结果显示,恶性组患者血清 miRNA-198 表达量显著低于良性组,说明在肺癌中 miRNA-198 是一种抑癌因子,与肺癌的发生、发展等过程关系密切,与上述研究结果相似,并经

ROC 分析发现,血清 miRNA-198 表达量预测肺癌发生的曲线下面积为 0.932,具有较高的敏感性(0.923)和特异性(0.812),提示 miRNA-198 可作为诊断肺癌的一种新肿瘤标志物。

近年来研究发现,miRNA-182 表达量异常与肿瘤发生相关,miRNA-182 可作为癌基因或抑癌基因发挥作用,这与癌症类型、阶段或位置均有关^[28-29]。房延凤等^[30]发现,肺腺癌组织中 miRNA-182 表达量显著高于癌旁正常组织,并通过建立 ROC 曲线,发现其诊断肺腺癌的敏感性、特异性及阳性预测值均高于传统肿瘤标志物,表明 miRNA-182 对肺腺癌诊断、预后判断均有重要意义。朱敏等^[31]研究发现,miRNA-182 在胃癌组织中阳性表达率(76.47%)显著高于癌旁组织(22.06%),且与胃癌分期呈显著正相关关系,说明 miRNA-182 在胃癌发生、发展中可能具有促癌作用,并经 ROC 曲线分析显示 miRNA-182 诊断胃癌具有较高的敏感性(73.5%)和特异性(84.6%)。OU 等^[32]研究显示,miRNA-182 可通过抑制 Survivin 的表达,抑制舌鳞状细胞癌增殖,具有抑癌作用。MA 等^[33]研究发现,miRNA-182 在乳腺癌中表达量显著高于癌旁组织,miRNA-182 可促进相关细胞生长,促进细胞增殖,减少凋亡,miRNA-182 上调也促进了相关细胞迁移、集落形成。吕晓芳等^[34]研究显示,结直肠癌预后不良患者血浆 miRNA-182 表达量显著高于预后良好组,miRNA-182 可通过干预调节 T 辅助细胞,白细胞介素-17 等免疫细胞因子,导致免疫失衡,其可作为预测结直肠癌患者预后指标。本研究结果发现,恶性组患者血清 miRNA-182 表达量显著高于良性组,说明 miRNA-182 在肺癌发生、发展中具有促癌作用,并经 ROC 分析显示,血清 miRNA-182 表达量诊断肺癌的敏感性(0.953)和特异性(0.954)均较高,提示 miRNA-182 作为一种促癌基因,在肺癌诊断上具有一定临床价值。

呼出气 VOCs 用于肺癌诊断相关研究已经较为悠久。有研究结果表明,VOCs 用于早期肺癌的诊断具有一定价值^[35-36]。本研究结果中得到了 3 种良、恶性肺占位病变有显著差异的 VOCs,虽然关于肺癌 VOCs 标志物研究较多,但结果差异较大,可能与采集、分析或肿瘤性质不一致等有关。目前认为肺癌常见 VOCs 生物标志物为乙苯、甲苯、戊烷、异戊二烯、苯等,但这些物质在机体中来源与病理、生理机制

的关系尚不明确。一般认为,这些VOCs并不是肿瘤组织产生的,而是肿瘤发生、发展过程中引起机体代谢紊乱,导致VOCs产生^[37]。相关研究显示,烷烃类VOCs与氧化应激反应有关,而癌症的发生、发展中常伴随异常氧化应激反应,芳香族化合物多为外源污染物累积机体并释放于呼吸道中,具有高反应性,且部分芳香化合物具有致癌作用,因此其与癌症的发生、发展关系密切^[38-39]。SANI等^[40]研究发现,肺部恶性肿瘤患者呼出气中脂质过氧化物明显高于良性患者,说明肺癌患者机体脂质过氧化反应增强,细胞膜上的多种不饱和脂肪酸分解代谢成甲烷、戊烷等烷烃类物质,并且这些物质在血中溶解度极低,可直接进入呼吸系统排出体外,可作为肺癌患者病理生理改变后产生的特异性标志物。CHOUEIRY等^[41]研究显示,肺癌患者呼出气VOCs中异戊二烯浓度显著低于健康人。但有研究显示,异戊二烯浓度在肺癌患者呼出气中升高^[42]。此外,对于呼出气VOCs在肺癌患者中的多数研究,得到的敏感性、特异性均存在差异。本研究经过一致性分析发现,呼出气VOCs诊断肺癌的敏感性为78.8%、特异性为76.9%、准确率为78.0%,与MACHADO等^[43]报道的敏感性(71.4%)和特异性(91.9%)结果相似。说明呼出气VOCs用于诊断肺癌具有较高的特异性,但目前国际上尚无呼出气VOCs检测统一标准采集、分析方法及参考值,因此需联合其他指标进行疾病性质诊断。

为进一步验证血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs鉴别肺占位性病变性质的价值,本研究进行了ROC曲线分析,证实miRNA-198表达量<15.600、miRNA-182相对表达量≥0.440能够用于肺癌的早期诊断。同时为验证联合诊断肺癌的效能,本研究进行了一致性分析,发现联合诊断能够获得较高的敏感性(96.5%)、特异性(84.6%)和准确率(91.3%),说明联合诊断能够提高疾病诊断准确率,对肺占位性病变性鉴别具有较高的特异性。

综上所述,血清miRNA-198、miRNA-182联合呼出气VOCs鉴别肺部占位性病变具有一定临床应用价值,且具有较高的敏感性、特异性,可显著提高疾病诊断准确率,为临床早期诊治肺占位性病变提供了新方向。

参 考 文 献 :

- [1] 喻升,杨莅,王明月,等.肺结核导致肺癌的机制研究进展[J].中国肿瘤临床,2020,47(15):798-802.
- [2] 张敬,邢春燕,王欣.细胞学快速现场评价技术联合纤维支气管镜检查在肺占位性疾病诊断中的应用[J].山东医药,2020,60(35):75-77.
- [3] 李永皎,张艳,尤安民,等.18F-FDG符合线路显像对肺占位性病变的诊断价值[J].现代肿瘤医学,2021,29(8):1399-1403.
- [4] 罗小琴,刘小慧,赵云,等.微小RNA调控程序性死亡受体1/程序性死亡受体-配体1在肿瘤中的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2020,36(16):2538-2542.
- [5] 吴茂锋,刘畅,刘丽忠,等.微小RNA和长链非编码RNA与肾细胞癌酪氨酸激酶抑制剂耐药关系的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2020,36(5):584-587.
- [6] RAI S N, DAS S, PAN J M, et al. Multigroup prediction in lung cancer patients and comparative controls using signature of volatile organic compounds in breath samples[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277431.
- [7] 刘林林.最新肺癌国际TNM分期标准[J].中国肿瘤临床,1998(10):67,69,68,70.
- [8] 凤婧,颜浩,韩娟,等.CT引导下经皮肺穿刺活检术在肺部占位性病诊断中的临床应用[J].重庆医学,2022,51(4):607-611.
- [9] 闫雪波,王炯,李峰.190例肺部占位性病患者的临床特征和实验室资料特点分析[J].安徽医科大学学报,2021,56(1):157-160.
- [10] 张宏龙,严俊,李汛.微小RNA甲基化在肝细胞癌诊疗中的研究进展[J].中国医学科学院学报,2022,44(4):678-685.
- [11] 刘虹,吴剑,李宏江,等.微小RNA在乳腺癌检测、治疗、耐药及预后中的研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2020,47(12):756-760.
- [12] 董倩,龙潇冉,狄文.长链非编码RNA及相关微小RNA在卵巢癌中的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(3):327-331.
- [13] 刘洪霞,唐荔,尚观胜.外泌体微小RNA作为肺癌标志物的研究进展[J].安徽医药,2022,26(3):425-428.
- [14] 韩京军,张艳伟,张磊,等.微小RNAs对肺癌细胞系侵袭、迁移及凋亡的影响[J].解剖学报,2020,51(3):392-397.
- [15] 郭玲,郭红,李强,等.VOCs采集与分析技术在肺癌诊疗中的研究进展[J].中国肺癌杂志,2021,24(11):796-803.
- [16] 鄢骑兵,喻茂文,谭辉.良恶性肺结节患者的CT影像学指标、血清学指标及呼出气体中VOCs的差异[J].影像科学与光化学,2023,41(1):147-152.
- [17] 王成,汪俊军.细胞外囊泡miRNA作为肿瘤新型液体活检分子指标的价值[J].中华检验医学杂志,2021,44(3):250-254.
- [18] 武伦,汤志刚,李生伟,等.外泌体miRNA在肿瘤进展中的作用及其可能机制[J].中华肝脏病杂志,2021,29(9):908-912.
- [19] 马媛媛,王旭,崔明珠,等.罗哌卡因通过circ_0044516/微小RNA-198通路调控肺癌A549细胞增殖、迁移和侵袭的实验研究[J].中华实验外科杂志,2021,38(1):106-110.
- [20] CHE J P, LIU M M, LV H W. Dexmedetomidine disrupts esophagus cancer tumorigenesis by modulating circ_0003340/miRNA-198/HMGA2 axis[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(5):448-458.

- [21] 王敏玉, 王吉林, 陈慧敏, 等. 微RNA-198在结直肠癌中调控Eif3的表达并抑制细胞增殖[J]. 肿瘤, 2014, 34(6): 494-500.
- [22] YANG J, ZHAO H, XIN Y, et al. MicroRNA-198 inhibits proliferation and induces apoptosis of lung cancer cells via targeting FGFR1[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(5): 987-995.
- [23] 田映国, 金勇, 陈丽, 等. miRNA-198通过调控盘状结构域受体2影响肺癌细胞放疗抵抗的分子机制[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(5): 430-435.
- [24] XIAO H C, ZHENG Y F, CHEN J M, et al. MiR-198 inhibits proliferation, invasion and migration of ovarian cancer cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Acta Biochim Pol, 2021, 68(4): 673-677.
- [25] YUAN C, SU Z H, LIAO S J, et al. miRNA-198 inhibits the progression of renal cell carcinoma by targeting BIRC5[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 390.
- [26] 何明璇, 王鹏, 冯娜欣, 等. circ_0009910对结直肠癌细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2021, 61(19): 44-48.
- [27] WU S J, ZHANG G J, LI P, et al. miRNA-198 targets SHMT1 to inhibit cell proliferation and enhance cell apoptosis in lung adenocarcinoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 5193-5202.
- [28] ZHAO B, LUO M, WANG A Y, et al. MiR-182 antagonist alleviates glucocorticoid-induced secondary bone degeneration and osteoclast differentiation[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 67(5): 123-130.
- [29] BAI Y Y, WANG J R, CHEN Y, et al. The miRNA-182/myadm axis regulates hypoxia-induced pulmonary hypertension by balancing the BMP- and TGF- β -signalling pathways in an SMC/EC-crosstalk-associated manner[J]. Basic Res Cardiol, 2021, 116(1): 53.
- [30] 房延凤, 张红军, 金发光, 等. MicroRNA-182在人肺腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(26): 66-69.
- [31] 朱敏, 崔德军, 叶丽敏, 等. 血清miRNA-182联合癌胚抗原对胃癌的诊断效能及临床意义[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(1): 68-73.
- [32] OU D M, WU Y, LIU J, et al. miRNA-335 and miRNA-182 affect the occurrence of tongue squamous cell carcinoma by targeting survivin[J]. Oncol Lett, 2016, 12(4): 2531-2537.
- [33] MA C X, HE D S, TIAN P, et al. miRNA-182 targeting reprograms tumor-associated macrophages and limits breast cancer progression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(6): e2114006119.
- [34] 吕晓芳, 方立峰, 陈佩. miRNA-182、miRNA-375在结直肠癌患者外周血中的表达及与预后的关系[J]. 癌症进展, 2022, 20(1): 34-37.
- [35] KISS H, ÖRLŐS Z, GELLÉRT Á, et al. Exhaled biomarkers for point-of-care diagnosis: recent advances and new challenges in breathomics[J]. Micromachines (Basel), 2023, 14(2): 391.
- [36] SHARMA A, KUMAR R, VARADWAJ P. Smelling the disease: diagnostic potential of breath analysis[J]. Mol Diagn Ther, 2023, 27(3): 321-347.
- [37] KALOUMENOU M, SKOTADIS E, LAGOPATI N, et al. Breath analysis: a promising tool for disease diagnosis-the role of sensors[J]. Sensors (Basel), 2022, 22(3): 1238.
- [38] MENG S S, LI Q Y, ZHOU Z L, et al. Assessment of an exhaled breath test using high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry to detect lung cancer[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(3): e213486.
- [39] YU Q W, CHEN J, FU W, et al. Smartphone-based platforms for clinical detections in lung-cancer-related exhaled breath biomarkers: a review[J]. Biosensors (Basel), 2022, 12(4): 223.
- [40] SANI S N, ZHOU W, ISMAIL B B, et al. LC-MS/MS based volatile organic compound biomarkers analysis for early detection of lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4): 1186.
- [41] CHOEIRY F, BARHAM A, ZHU J J. Analyses of lung cancer-derived volatiles in exhaled breath and in vitro models[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2022, 247(13): 1179-1190.
- [42] KEOGH R J, RICHES J C. The use of breath analysis in the management of lung cancer: is it ready for primetime? [J]. Curr Oncol, 2022, 29(10): 7355-7378.
- [43] MACHADO R F, LASKOWSKI D, DEFFENDERFER O, et al. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(11): 1286-1291.

(李科 编辑)

本文引用格式: 程友静, 张芸芸, 蒋永艳, 等. 血清microRNA-198、microRNA-182联合呼出气VOCs在肺部占位性病变性鉴别中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(2): 23-30.

Cite this article as: CHENG Y J, ZHANG Y Y, JIANG Y Y, et al. Application of serum miRNA-198 and miRNA-182 combined with exhaled VOCs in differentiating space-occupying lesions of the lung[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(2): 23-30.