

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.13.002
文章编号: 1005-8982 (2023) 13-0007-07

结直肠疾病专题·论著

结肠癌组织 microRNA-223、FBXW7 的表达 及其临床病理参数和预后的关系*

邓伟, 劳景茂, 韦小波, 刘广, 简文红

(钦州市第一人民医院 胃肠外科, 广西 钦州 535000)

摘要: **目的** 研究结肠癌组织中 microRNA-223(miR-223)、FBXW7 的表达及其与临床病理参数和预后的关系。**方法** 收集2015年1月—2017年4月钦州市第一人民医院146例经手术切除的结肠癌组织和癌旁组织, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测结肠癌组织中 miR-223、FBXW7 表达。通过在线网站预测 miR-223 与 FBXW7 存在结合位点。Pearson 法分析两者表达的相关性及其与临床病理参数的关系。根据结肠癌组织中 miR-223、FBXW7 表达的均值分为 miR-223 高表达组与 miR-223 低表达组, FBXW7 高表达组与 FBXW7 低表达组。用 Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-223、FBXW7 表达结肠癌患者的生存曲线。多因素 Cox 回归分析结肠癌患者预后的影响因素。**结果** 结肠癌组织 miR-223 mRNA 相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$), FBXW7 mRNA 相对表达量低于癌旁组织($P < 0.05$)。病理分期 III 期、有淋巴结转移结肠癌组织 miR-223 mRNA 相对表达量高于 I、II 期和无淋巴结转移($P < 0.05$); 病理分期 III 期、有淋巴结转移结肠癌组织 FBXW7 mRNA 相对表达量低于 I、II 期和无淋巴结转移($P < 0.05$)。不同性别、年龄、肿瘤大小、分化程度及有无侵犯浆膜结肠癌组织 miR-223、FBXW7 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Pearson 相关系数分析显示, 结肠癌组织 miR-223 表达与 FBXW7 表达呈负相关($r = -0.679, P < 0.05$)。术后随访 8~60 个月, 随访期间死亡 35 例, 总生存率为 76.03% (111/146)。miR-223 高表达组总生存率低于 miR-223 低表达组($P < 0.05$)。FBXW7 高表达组总生存率高于 FBXW7 低表达组($P < 0.05$)。单因素 Cox 回归分析结果显示, 侵犯浆膜[HR = 1.454(95% CI: 1.086, 1.947)]、病理分期 III 期[HR = 1.744(95% CI: 1.070, 2.840)]、淋巴结转移[HR = 2.896(95% CI: 1.114, 7.531)]、miR-223 ≥ 4.76 [HR = 2.196(95% CI: 1.085, 4.445)]为结肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$), FBXW7 ≥ 1.23 [HR = 0.388(95% CI: 0.172, 0.875)]为保护因素($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, 侵犯浆膜[HR = 1.490(95% CI: 1.154, 1.924)]、病理分期 III 期[HR = 1.979(95% CI: 1.132, 3.460)]、淋巴结转移[HR = 2.401(95% CI: 1.015, 5.677)]、miR-223 ≥ 4.76 [HR = 2.140(95% CI: 1.063, 4.309)]为结肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$), FBXW7 ≥ 1.23 [HR = 0.625(95% CI: 0.475, 0.823)]为保护因素($P < 0.05$)。**结论** 结肠癌组织 miR-223 高表达、FBXW7 低表达与结肠癌患者病理分期、淋巴结转移及预后有关。

关键词: 结肠癌; microRNA-223; FBXW7; 临床病理参数; 预后
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Expression of microRNA-223 and FBXW7 in colon cancer tissues and relationship with clinicopathological parameters and prognosis*

Deng Wei, Lao Jing-mao, Wei Xiao-bo, Liu Guang, Jian Wen-hong

(Department of Gastrointestinal Surgery, Qinzhou First People's Hospital, Qinzhou, Guangxi 535000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-223 (miR-223) and F-Box and WD repeat

收稿日期: 2023-02-19

* 基金项目: 广西壮族自治区卫健委自筹经费科研课题(No: Z20210294)

[通信作者] 劳景茂, E-mail: DW13877776611@163.com

domain containing 7 (FBXW7) in colon cancer (CC) tissues and the relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 146 cases of CC tissues and paracancerous tissues surgically removed were collected, and miR-223 and FBXW7 mRNA expression in the tissues were detected by qRT-PCR. The presence of binding sites for miR-223 and FBXW7 was predicted through an online website to analyze the correlation between their expression and the relationship with clinicopathological parameters. The mean values of miR-223 and FBXW7 mRNA expression in CC tissues were divided into high and low expression groups, and the survival curves of CC patients with different miR-223 and FBXW7 mRNA expression were plotted using the K-M method. Multi-factor Cox regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of CC patients. **Results** The expression of miR-223 in CC tissue was higher than that in paracancerous tissues, while the expression of FBXW7 mRNA was lower than that in paracancerous tissues ($P < 0.05$). The expression of miR-223 in CC tissues with TNM stage III and lymph node metastasis was higher than that in stages I-II and without lymph node metastasis, while the expression of FBXW7 mRNA was lower than that in stages I-II and without lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the expression of miR-223 and FBXW7 mRNA in CC tissues of different genders, ages, tumor size, degree of differentiation, and presence or absence of invasion of the serosa ($P > 0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed a negative correlation between miR-223 and FBXW7 mRNA expression in CC tissue ($r = -0.679$, $P < 0.05$). During the follow-up period of 8 to 60 months, 35 cases died, the overall survival rate was 76.03% (111/146). The overall survival rate of the miR-223 high expression group was lower than that of the miR-223 low expression group ($P < 0.05$). The overall survival rate of the FBXW7 mRNA high expression group was higher than that of the FBXW7 mRNA low expression group ($P < 0.05$). Univariate Cox regression analysis showed that invasion of the serosa [$\hat{HR} = 1.454$ (95% CI: 1.086, 1.947)], TNM stage III [$\hat{HR} = 1.744$ (95% CI: 1.070, 2.840)], lymph node metastasis [$\hat{HR} = 2.896$ (95% CI: 1.114, 7.531)], miR-223 ≥ 4.76 [$\hat{HR} = 2.196$ (95% CI: 1.085, 4.445)] were risk factors for the prognosis of CC patients, and FBXW7 mRNA ≥ 1.23 [$\hat{HR} = 0.388$ (95% CI: 0.172, 0.875)] were protective factors ($P < 0.05$). The results of multivariate Cox regression analysis showed that invasion of the serosa [$\hat{HR} = 1.490$ (95% CI: 1.154, 1.924)], TNM stage III [$\hat{HR} = 1.979$ (95% CI: 1.132, 3.460)], lymph node metastasis [$\hat{HR} = 2.401$ (95% CI: 1.015, 5.677)], miR-223 ≥ 4.76 [$\hat{HR} = 2.140$ (95% CI: 1.063, 4.309)] were risk factors for the prognosis of CC patients, and FBXW7 mRNA ≥ 1.23 [$\hat{HR} = 0.625$ (95% CI: 0.475, 0.823)] were protective factors ($P < 0.05$). **Conclusion** High miR-223 expression and low FBXW7 expression in CC tissues were associated with TNM stage, lymph node metastasis, and prognosis in CC patients.

Keywords: colonic neoplasms; microRNA-223; F-Box and WD repeat domain containing 7; clinicopathological parameters; prognosis

近年来随着生活水平的提高和饮食结构的改变,我国结直肠癌发病率和病死率持续上升,据2020年全球癌症统计报告显示,结直肠癌是全球第3常见恶性肿瘤和第2恶性肿瘤致死病因,我国结直肠癌发病和死亡人数分别为55.5万例和28.6万例,占全球人数的28.8%和30.6%,居全球首位^[1-2]。结肠癌的分子机制目前仍是研究热点,越来越多的研究证实, microRNA参与组织癌变和进展^[3]。MicroRNA-223(miR-223)最初由计算机方法预测发现在多种组织和细胞中均有表达。研究报道,miR-223在乳腺癌、胃癌等恶性肿瘤中异常表达,并与肿瘤恶性进展有关^[4-5]。FBXW7是一种泛素-蛋白酶体降解酶,能通过泛素化降解多种癌蛋白介导多种恶性肿瘤细胞增殖、分化、迁移、侵袭和凋亡等过程^[6-7]。目前,miR-223、FBXW7在结肠癌

组织中的表达及其与临床病理参数和预后的关系尚不清楚,基于此,本研究旨在为结肠癌诊治和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月—2017年4月钦州市第一人民医院经手术切除的结肠癌组织和距肿瘤边缘 > 5 cm的癌旁组织146例。其中,男性86例,女性60例;年龄39~81岁,中位年龄60岁;肿瘤大小: ≥ 5 cm 41例、 < 5 cm 105例;分化程度:低分化60例、中分化86例;侵犯浆膜:57例有、89例无;病理分期^[8]: I期7例、II期58例、III期81例;淋巴结转移:有淋巴结转移61例、无淋巴结转移85例。纳入标准:①经病理证实为结肠癌;②初诊。排除标准:①入

院前接受过抗肿瘤治疗;②合并其他部位恶性肿瘤;③临床资料不完整;④年龄 < 18 岁;⑤合并克罗恩病、溃疡性结肠炎等其他肠道疾病;⑥合并血液、免疫系统损害。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miR-223、FBXW7 表达

组织在液氮冷冻后研磨成末, TRIzol 法提取组织总 RNA, 茎环法转录合成 cDNA, 参照 PCR 试剂盒(北京百迈客生物科技有限公司, 编号: RK02001)说明书, 使用 ABI PRISM™ 7000 (美国应用生物系统公司)进行 PCR 扩增。反应条件: 95 °C 预变性 90 s, 95 °C 变性 30 s、63 °C 退火 30 s、72 °C 延伸 15 s, 循环 40 次, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算结肠癌组织的 miR-223、FBXW7 mRNA 相对表达量。引物序列由北京奥科鼎盛生物科技有限公司设计合成, miR-223 正向: 5'-GGCAGCACCCCATAACTGTT-3', 长度 21 bp, 反向: 5'-CAGTGCCTGTCGTGTCGTGGAG-3', 长度 22 bp; 内参 U6 正向: 5'-CAAATCGGAGCATCGTGAATGCC-3', 长度 23 bp, 反向: 5'-CAATACCATGCCGCCAGGTC-3', 长度 21 bp; FBXW7 正向: 5'-CGAATCCATTCAAATCCGGGATCCG-3', 长度 27 bp, 反向: 5'-AAGGCATTCAATCGGACTTAC-3', 长度 21 bp; 内参 GAPDH 正向: 5'-CATACCAGGAAATGAGCTTG-3', 长度 20 bp, 反向: 5'-ATGACACAAGAAGGTGGTG-3', 长度 20 bp。

1.3 随访与分组

患者出院后通过门诊复查或电话定期随访 5 年, 根据结肠癌组织 miR-223、FBXW7 表达的均值分为 miR-223 高表达组和 miR-223 低表达组, 以及 FBXW7 高表达组和 FBXW7 低表达组。统计不同组别患者生存情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 28.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验; 相关分析用 Pearson 法; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log rank χ^2 检验; 影响因素的分析采用单因素和多因素 Cox 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织与癌旁组织的 miR-223、FBXW7 mRNA 相对表达量比较

qRT-PCR 结果显示, 结肠癌组织的 miR-223 mRNA 相对表达量为 (4.76 ± 0.79) , 癌旁组织的 miR-223 mRNA 相对表达量为 (1.03 ± 0.37) , 两者比较, 差异有统计学意义 ($t=51.768, P=0.000$); 癌组织高于癌旁组织。结肠癌组织 FBXW7 mRNA 相对表达量为 (1.23 ± 0.29) , 癌旁组织 FBXW7 mRNA 相对表达量为 (2.79 ± 0.38) , 两者比较, 差异有统计学意义 ($t=39.088, P=0.000$); 癌组织低于癌旁组织。

2.2 结肠癌组织 miR-223 与 FBXW7 表达的相关性

经 <https://www.targetscan.org/> 网站预测, miR-223 与 FBXW7 的 3'-非翻译区存在结合位点(见图 1)。Pearson 相关性分析结果显示, 结肠癌组织的 miR-223 与 FBXW7 表达呈负相关 ($r=-0.679, P=0.000$)。见图 2。

| | Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom) |
|----------------------------------|---|
| Position 190-197 of FBXW7 3' UTR | 5'-...GAGATGACAAACCAUAACUGACA... |
| hsa-miR-223 | 3'-ACCCCAUAAACUUGUUGACUGU |

图 1 miR-223 与 FBXW7 的结合位点示意图

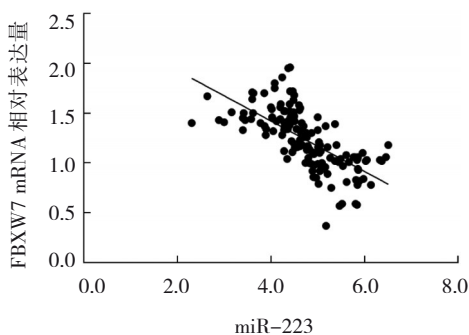


图 2 结肠癌组织 miR-223 与 FBXW7 表达的线性散点图

2.3 不同临床病理参数患者结肠癌组织 miR-223 和 FBXW7 表达的比较

不同病理分期、有无淋巴结转移患者的结肠癌组织 miR-223、FBXW7 mRNA 相对表达量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 病理分期 III 期、有淋巴结转移患者的结肠癌组织 miR-223 mRNA 相对表达量高于 I、II 期和无淋巴结转移患者, FBXW7 mRNA 相对表达低于 I、II 期和无淋巴结转移患者。

不同性别、年龄、肿瘤大小、分化程度及有无侵犯浆膜患者结肠癌组织 miR-223、FBXW7 mRNA 相对表达量比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同临床病理参数患者结肠癌组织 miR-223 和 FBXW7 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 临床病理参数 | miR-223 mRNA | t 值 | P 值 | FBXW7 mRNA | t 值 | P 值 |
|----------------|--------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
| 性别 | | | | | | |
| 男 (n=86) | 4.78 ± 0.79 | 0.380 | 0.704 | 1.23 ± 0.28 | 0.110 | 0.912 |
| 女 (n=60) | 4.73 ± 0.80 | | | 1.23 ± 0.32 | | |
| 年龄 | | | | | | |
| ≥ 60 岁 (n=70) | 4.74 ± 0.78 | 0.351 | 0.726 | 1.26 ± 0.29 | 0.634 | 0.527 |
| < 60 岁 (n=76) | 4.79 ± 0.81 | | | 1.21 ± 0.30 | | |
| 肿瘤大小 | | | | | | |
| ≥ 5 cm (n=41) | 4.83 ± 0.79 | 0.656 | 0.514 | 1.21 ± 0.26 | 0.437 | 0.663 |
| < 5 cm (n=105) | 4.74 ± 0.79 | | | 1.24 ± 0.31 | | |
| 分化程度 | | | | | | |
| 低分化 (n=60) | 4.85 ± 0.79 | 1.041 | 0.299 | 1.19 ± 0.31 | 1.304 | 0.194 |
| 中、高分化 (n=86) | 4.71 ± 0.79 | | | 1.26 ± 0.28 | | |
| 侵犯浆膜 | | | | | | |
| 有 (n=57) | 4.88 ± 0.80 | 1.408 | 0.161 | 1.18 ± 0.27 | 1.446 | 0.150 |
| 无 (n=89) | 4.69 ± 0.78 | | | 1.26 ± 0.31 | | |
| 病理分期 | | | | | | |
| I、II 期 (n=65) | 4.59 ± 0.77 | 2.580 | 0.011 | 1.30 ± 0.29 | 2.480 | 0.014 |
| III 期 (n=81) | 4.91 ± 0.79 | | | 1.18 ± 0.29 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | |
| 有 (n=61) | 5.00 ± 0.74 | 3.163 | 0.002 | 1.14 ± 0.29 | 3.004 | 0.003 |
| 无 (n=85) | 4.59 ± 0.79 | | | 1.29 ± 0.28 | | |

2.4 结肠癌组织 miR-223、FBXW7 表达与患者预后的关系

术后随访 8 ~ 60 个月, 随访期间死亡 35 例, 总生存率为 76.03% (111/146)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, miR-223 高表达组 (≥ 4.76) 总生存率为 66.67% (46/69), miR-223 低表达组 (< 4.76) 总生存

率为 84.42% (65/77), 两组总生存率比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.393, P = 0.020$); miR-223 高表达组总生存率低于 miR-223 低表达组。FBXW7 高表达组 (≥ 1.23) 总生存率为 84.72% (61/72), FBXW7 mRNA 低表达组 (< 1.23) 总生存率为 67.57% (50/74), 两组总生存率比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.597, P = 0.018$); FBXW7 高表达组总生存率高于 FBXW7 低表达组。见图 3。

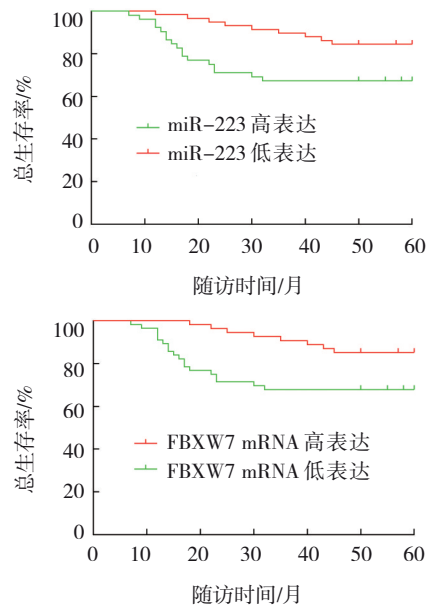


图 3 结肠癌组织不同 miR-223、FBXW7 mRNA 表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.5 结肠癌患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

以结肠癌患者预后 (存活 = 0, 死亡 = 1) 为因变量, 以性别 (女性 = 0, 男性 = 1)、年龄 (< 60 岁 = 0, ≥ 60 岁 = 1)、肿瘤大小 (< 5 cm = 0, ≥ 5 cm = 1)、分化程度 (中高分化 = 0, 低分化 = 1)、侵犯浆膜 (无 = 0, 有 = 1)、病理分期 (I、II 期 = 0, III 期 = 1)、淋巴结转移 (无 = 0, 有 = 1)、miR-223 ($< 4.76 = 0, \geq 4.76 = 1$)、FBXW7 mRNA ($< 1.23 = 0, \geq 1.23 = 1$) 为自变量, 进行单因素 Cox 回归分析, 结果显示: 侵犯浆膜 [$\hat{HR} = 1.454$ (95% CI: 1.086, 1.947)]、病理分期 III 期 [$\hat{HR} = 1.744$ (95% CI: 1.070, 2.840)]、淋巴结转移 [$\hat{HR} = 2.896$ (95% CI: 1.114, 7.531)]、miR-223 ≥ 4.76 [$\hat{HR} = 2.196$ (95% CI: 1.085, 4.445)] 为结肠癌患者预后的危险因素 ($P < 0.05$), FBXW7 ≥ 1.23 [$\hat{HR} = 0.388$ (95% CI:

0.172, 0.875)]为保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

多因素 Cox 回归分析结果显示: 侵犯浆膜[$\hat{HR} = 1.490$ (95% CI: 1.154, 1.924)]、病理分期 III 期[$\hat{HR} = 1.979$ (95% CI: 1.132, 3.460)]、淋巴结转移[$\hat{HR} =$

2.401 (95% CI: 1.015, 5.677)]、miR-223 ≥ 4.76 [$\hat{HR} = 2.140$ (95% CI: 1.063, 4.309)]为结肠癌患者预后的危险因素($P < 0.05$), FBXW7 ≥ 1.23 [$\hat{HR} = 0.625$ (95% CI: 0.475, 0.823)]为保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 结肠癌患者预后的单因素 Cox 回归分析参数

| 自变量 | b | S_b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{HR} | 95% CI | |
|---------------------|--------|-------|---------------|-------|------------|--------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 男性 | 0.004 | 0.003 | 1.214 | 0.270 | 1.004 | 0.997 | 1.010 |
| 年龄 ≥ 60 岁 | 0.400 | 0.271 | 0.168 | 0.682 | 1.492 | 0.877 | 2.537 |
| 肿瘤大小 ≥ 5 cm | 0.224 | 0.152 | 0.134 | 0.128 | 1.454 | 0.986 | 1.947 |
| 低分化 | 0.162 | 0.122 | 0.117 | 0.087 | 1.595 | 0.794 | 3.532 |
| 侵犯浆膜 | 0.374 | 0.149 | 3.987 | 0.036 | 1.454 | 1.086 | 1.947 |
| 病理分期 III 期 | 0.556 | 0.249 | 4.988 | 0.016 | 1.744 | 1.070 | 2.840 |
| 淋巴结转移 | 1.063 | 0.488 | 5.017 | 0.011 | 2.896 | 1.114 | 7.531 |
| miR-223 ≥ 4.76 | 0.787 | 0.360 | 4.781 | 0.019 | 2.196 | 1.085 | 4.445 |
| FBXW7 ≥ 1.23 | -0.946 | 0.415 | 5.205 | 0.013 | 0.388 | 0.172 | 0.875 |

表 3 结肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析参数

| 自变量 | b | S_b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{HR} | 95% CI | |
|---------------------|--------|-------|---------------|-------|------------|--------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 侵犯浆膜 | 0.399 | 0.131 | 9.329 | 0.040 | 1.490 | 1.154 | 1.924 |
| 病理分期 III 期 | 0.683 | 0.285 | 5.736 | 0.020 | 1.979 | 1.132 | 3.460 |
| 淋巴结转移 | 0.876 | 0.439 | 3.976 | 0.012 | 2.401 | 1.015 | 5.677 |
| miR-223 ≥ 4.76 | 0.761 | 0.357 | 4.538 | 0.033 | 2.140 | 1.063 | 4.309 |
| FBXW7 ≥ 1.23 | -0.470 | 0.140 | 11.204 | 0.024 | 0.625 | 0.475 | 0.823 |

3 讨论

结肠癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一, 目前手术切除仍然是结肠癌最有效的手段, 但结肠癌起病隐匿, 大多数患者在病情发展到一定程度出现相关症状时已处于晚期, 失去了根治性切除机会, 增加死亡风险。尽管近年来结肠癌化疗、免疫和靶向治疗取得了一定进展, 但结肠癌极易发生血行转移, 肝脏是结肠癌最常见的血行转移靶器官, 15% ~ 25% 结肠癌患者确诊时已合并肝转移, 生存期仅 6.9 个月, 80% ~ 90% 无法进行根治性切除, 生存期仅 5 个月^[9]。临床常用癌胚抗原对结肠癌进行诊断和预后评估, 但其敏感性和特异性低。目前表观遗传学和基因组学是肿瘤的研究热点, 在肿瘤诊治方面具有重要意义。

MicroRNA 是一类长度为 18 ~ 25 个核苷酸的新兴表观遗传调控分子, 通过与 mRNA 的 3'-非翻译区结合而降解或抑制其翻译, 参与调节多种病理生理过程^[10]。miR-223 是一种高度保守的 miRNA, 最初研究认为其主要参与脂肪酸去饱和、类固醇生成、脂蛋白吸收、造血等调控, 后来研究发现 miR-223 在多种组织细胞中均有表达, 并在不同组织细胞中发挥不同作用^[11-12]。近年来研究发现, miR-223 还参与了肿瘤相关过程, 郭镜等^[13] 研究报道, miR-223 在宫颈癌中低表达, 能靶向玃徐重复序列 X-连接 1 抑制宫颈癌细胞增殖和侵袭。DU 等^[14] 研究报道, miR-223 在乳腺癌中高表达, 能靶向调节 Hippo/Yes 相关蛋白信号通路, 促进乳腺癌细胞上皮间质转化。上述研究提示 miR-223 在不同肿瘤中发挥不同作用。本研究结果显示, 结肠癌组织中

miR-223 高表达, 并与病理分期、淋巴结转移有关, 提示 miR-223 高表达参与了结肠癌进展。miR-223 在结肠癌中高表达可能与其启动子被原癌基因异常激活有关^[15]。而随着 miR-223 表达升高, miR-223 能靶向 SRY-盒转录因子 11 (SRY-box transcription factor 11, SOX11) 和 Twist 家族碱性螺旋环螺旋转录因子 1 (Twist family BHLH transcription factor 1, TWIST1) 促进结肠癌进展^[16-17]。SOX11 和 TWIST1 被鉴定为不同肿瘤进展中的癌症抑制因子, 在结肠癌细胞实验中, miR-223 能靶向抑制 SOX11 和 TWIST1 表达, 通过促进结肠癌上皮间质转化, 增强结肠癌细胞侵袭、转移能力^[16-17]。

泛素化是泛素分子在特殊酶作用下对靶蛋白进行特异性修饰的过程, 广泛参与细胞增殖、周期、分化、转移等调控, 并通过调控肿瘤相关通路和因子影响肿瘤进展^[18]。FBXW7 是 SCF 类泛素连接酶 E3 复合物中的一种能特异性识别底物的关键因子, 其 C 端含有 F-框和 WD 重复结构域, 主要表达于细胞核和细胞质中, 能通过泛素介导的蛋白水解系统靶向降解 c-Jun、Notch、周期素 E、c-Myc 等众多原癌基因, 靶向降解原癌基因功能^[19-20]。研究报告, 在卵巢癌中, FBXW7 能通过抑制 c-Myc 和 β -catenin, 抑制卵巢癌细胞的侵袭、迁移及血管生成^[21], 在胃癌中, FBXW7 能通过降低 c-Myc 稳定性和破坏 c-Myc 功能, 促进胃癌化疗敏感性^[22]。这些研究均提示, FBXW7 是一种广泛的抑癌基因。本研究结果显示, 结肠癌组织中 FBXW7 低表达, 并与病理分期、淋巴结转移有关, 提示 FBXW7 低表达参与了结肠癌进展。FBXW7 在结肠癌中低表达可能与 FBXW7 基因稳定性受到抑制有关。赖氨酸特异性去甲基化酶 1 是众多细胞深处基因的“开关”, 调控基因转录活性^[23]。研究表明, FBXW7 在人类癌症中功能改变与赖氨酸特异性去甲基化酶 1 阻止 FBXW7 二聚化促进 FBXW7 自泛素化, 导致 FBXW7 稳定性丧失和生长受到抑制^[24]。而随着 FBXW7 表达下调, 可能引起众多原癌基因激活, 促进结肠癌进展。本研究通过在线网站预测发现 miR-223 与 FBXW7 存在结合位点, Pearson 相关性分析结果发现两者呈负相关, 说明 miR-223 与 FBXW7 共同参与结肠癌发生、发展。马藤等^[25]研究也显示, miR-223 能靶向 FBXW7 激活原癌基因

Notch, 抑制结肠癌细胞凋亡。进一步验证了本研究结果。本研究 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 与 miR-223 高表达组和 FBXW7 低表达组比较, miR-223 低表达组与 FBXW7 高表达组术后 5 年总生存率升高, 且多因素 Cox 回归分析证实 miR-223、FBXW7 是结肠癌患者预后独立影响因子, 说明 miR-223、FBXW7 与结肠癌患者预后相关, 或可成为结肠癌预后判定指标。本研究结果还显示, 侵犯浆膜、病理分期 III 期、淋巴结转移为结肠癌患者预后的独立危险因素, 考虑与该类患者结肠癌细胞侵袭周围组织更严重有关。但本研究为单中心样本研究, 还需多中心研究进一步证实, 并进一步验证 miR-223、FBXW7 在结肠癌中的作用。

综上所述, 结肠癌组织中 miR-223 高表达和 FBXW7 低表达, 与结肠癌患者病理分期、淋巴结转移和预后有关。但本研究结果仍需多中心研究证实, 并进一步分析 miR-223、FBXW7 参与结肠癌发生、发展的机制。

参 考 文 献 :

- [1] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, 等. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 1-18.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 黄紫弦, 王霖, 黄益玲. 微小 RNA 在肿瘤中调控细胞凋亡的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(9): 1161-1168.
- [4] WANG Y L, SHI S, WANG Y S, et al. miR-223-3p targets FBXW7 to promote epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(3): 474-482.
- [5] HU Y, YI B, CHEN X, et al. MiR-223 promotes tumor progression via targeting RhoB in gastric cancer[J]. J Oncol, 2022, 2022: 6708871.
- [6] AN H J, LEE C J, LEE G E, et al. FBXW7-mediated ERK3 degradation regulates the proliferation of lung cancer cells[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(1): 35-46.
- [7] 徐洋, 王媛, 曹蔚, 等. 巨噬细胞表达的 FBXW7 对卵巢癌小鼠肿瘤生长及卵巢癌微环境影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(20): 1518-1525.
- [8] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10): 961-973.

- [9] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2020)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 1-13.
- [10] KONISHI H, SATO H, TAKAHASHI K, et al. Tumor-Progressive mechanisms mediating miRNA-protein interaction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12303.
- [11] SÁNCHEZ-CEINOS J, RANGEL-ZUÑIGA O A, CLEMENTE-POSTIGO M, et al. *miR-223-3p* as a potential biomarker and player for adipose tissue dysfunction preceding type 2 diabetes onset[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1035-1052.
- [12] NOWICKI M, SZEMRAJ J, WIERZBOWSKA A, et al. Alterations in microRNA expression during hematopoietic stem cell mobilization[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(7): 668.
- [13] 郭镜, 陈丹. miR-223 通过靶向 ARMCX1 基因调控宫颈癌细胞的增殖和侵袭[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(5): 681-686.
- [14] DU T H, WANG D, WAN X Y, et al. Regulatory effect of microRNA-223-3p on breast cancer cell processes via the Hippo/Yap signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(1): 516.
- [15] FAVERO A, SEGATTO I, PERIN T, et al. The many facets of miR-223 in cancer: oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2021, 12(6): e1659.
- [16] WU H X, DAI Y D, ZHANG D X, et al. LINC00961 inhibits the migration and invasion of colon cancer cells by sponging miR-223-3p and targeting SOX11[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(7): 2514-2523.
- [17] 岳超, 朱海涛, 彭锐, 等. miR-223 在结肠癌组织中的表达及促进结肠癌细胞迁移侵袭的机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4607-4611.
- [18] 高佳仪, 陈雪松. 泛素化调控肿瘤转移的分子机制研究进展[J]. 生物医学工程与临床, 2020, 24(6): 783-786.
- [19] KAR R, JHA S K, OJHA S, et al. The FBXW7-NOTCH interactome: a ubiquitin proteasomal system-induced crosstalk modulating oncogenic transformation in human tissues[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021, 4(4): e1369.
- [20] THIRIMANNE H N, WU F N, JANSSENS D H, et al. Global and context-specific transcriptional consequences of oncogenic Fbw7 mutations[J]. *Elife*, 2022, 11: e74338.
- [21] ZHONG L P, PAN Y F, SHEN J J. FBXW7 inhibits invasion, migration and angiogenesis in ovarian cancer cells by suppressing VEGF expression through inactivation of β -catenin signaling[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 514.
- [22] LI Y S, SU Y Y, ZHAO Y Z, et al. Demethylzylalsteral inhibits proliferation, migration, and invasion through FBXW7/c-Myc axis in gastric cancer[J]. *MedComm (2020)*, 2021, 2(3): 467-480.
- [23] 樊斐, 丁杰, 夏宇, 等. 赖氨酸特异性去甲基化酶 1 参与的信号通路在肿瘤领域的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(4): 549-553.
- [24] LAN H Y, TAN M J, ZHANG Q, et al. LSD1 destabilizes FBXW7 and abrogates FBXW7 functions independent of its demethylase activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(25): 12311-12320.
- [25] 马藤, 李晓花, 丁演鹏, 等. miR-223 靶向 Fbxw7 基因并通过 Notch 通路抑制结肠癌细胞凋亡[J]. 湖北医药学院学报, 2020, 39(5): 443-446.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 邓伟, 劳景茂, 韦小波, 等. 结肠癌组织 microRNA-223、FBXW7 的表达及与其临床病理参数和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(13): 7-13.

Cite this article as: DENG W, LAO J M, WEI X B, et al. Expression of microRNA-223 and FBXW7 in colon cancer tissues and relationship with clinicopathological parameters and prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(13): 7-13.