

联合检测血清 miR - 1290 和 CA19 - 9 对胰腺癌的诊断价值

王海宇 谢方瑜 吕梅 李文利 张巍巍 姜大磊 马志浩 王晓娟 王鹤鸣 解祥军

摘要 **目的** 分析血清微 RNA (miR) - 1290 在胰腺癌患者中的表达水平及与临床病理的关系,以探讨 miR - 1290 和 CA19 - 9 联合检测在胰腺癌中的诊断价值。**方法** 通过 3 个独立的 GEO 数据集分析,筛选出胰腺癌患者血清中表达上调的 miR - 1290,采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT - qPCR) 检测 35 例胰腺癌患者、23 例胰腺良性疾病患者和 20 例健康志愿者血清 miR - 1290 的表达水平,分析其与临床病理特征之间的相关性。采用受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线对血清 miRNA、CA19 - 9、miRNA 联合 CA19 - 9 检测的诊断价值比较。**结果** 通过 GEO 数据集分析发现,miR - 1290 在胰腺癌患者中表达上调。胰腺癌患者血清 miR - 1290 水平 [0.51 (0.37, 0.85)] 显著高于胰腺良性疾病组 [0.14 (0.05, 0.28)] 及健康对照组 [0.08 (0.04, 0.22)], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。miR - 1290 联合 CA19 - 9 检测对区分胰腺癌组与胰腺良性疾病组 (AUC 为 0.929、敏感度为 85.7%、特异性为 87.0%)、胰腺癌组与健康对照组 (AUC 为 0.959、敏感度为 91.4%、特异性为 85.0%)、胰腺癌组与所有对照组 (AUC 为 0.942、敏感度为 85.7%、特异性为 90.7%) 优于任一单一指标。胰腺癌患者血清 miR - 1290 表达水平与肿瘤 T 分期、是否存在淋巴结转移及远处转移有关 ($P < 0.05$), miR - 1290 高表达是影响胰腺癌发生的危险因素。**结论** 胰腺癌患者血清 miR - 1290 表达升高,与胰腺癌的发生、发展相关,可作为胰腺癌诊断的生物学标志物。联合检测 miR - 1290 和 CA19 - 9 诊断胰腺癌价值优于任一单一指标。

关键词 胰腺癌 微 RNA - 1290 糖类抗原 19 - 9 生物学标志物

中图分类号 R735.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.026

Combined Detection of Serum miR - 1290 and CA19 - 9 in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. WANG Haiyu, XIE Fangyu, LV Mei, et al. *Clinical College of Weifang Medical College, Shandong 261053, China*

Abstract Objective To analyze the expression of serum micro RNA (miR) - 1290 in patients with pancreatic cancer and its relationship with clinicopathological, and explore the diagnostic value of combined detection of miR - 1290 and CA19 - 9 in pancreatic cancer. **Methods** The up - regulated miR - 1290 expression in the serum of pancreatic cancer patients was screened by three independent GEO data sets. The expression of miR - 1290 in serum was determined by real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT - qPCR) among 35 pancreatic cancer patients, 23 benign disease patients and 20 healthy controls. and analyze its correlation with clinicopathological features of pancreatic cancer patients. The diagnostic value of serum miRNA, CA19 - 9 and miRNA combined with CA19 - 9 were compared by receiver operator characteristic curve (ROC) for. **Results** Through GEO data set analysis, the expression of miR - 1290 was up - regulated in pancreatic cancer patients. The level of serum miR - 1290 in pancreatic cancer patients [0.51 (0.37, 0.85)] was significantly higher than that in benign disease patients [0.14 (0.05, 0.28)] and healthy controls [0.08 (0.04, 0.22)], the differences were statistically significant ($P < 0.05$). miR - 1290 combined with CA19 - 9 was better than any single index in distinguish pancreatic cancer patients from benign disease patients (AUC was 0.929, sensitivity was 85.7%, specificity was 87.0%), pancreatic cancer patients from healthy controls (AUC was 0.959, sensitivity was 91.4%, specificity was 85.0%), pancreatic cancer patients from all controls (AUC was 0.942, sensitivity was 85.7%, specificity was 90.7%). The expression level of serum miR - 1290 in patients with pancreatic cancer was correlated with T stage, lymph node metastasis and distant metastasis ($P < 0.05$), and the high expression of miR - 1290 was a risk factor affecting the occurrence of pancreatic cancer. **Conclusion** Serum miR - 1290 expression was elevated in patients with pancreatic cancer. It is associated with the occurrence and development of pancreatic cancer. It can be used as a biomarker in the diagnosis of pancreatic cancer. The diagnosis value of miR - 1290 combined with CA19 - 9 in of pancreatic cancer is superior.

基金项目:山东省青岛市民生科技计划项目(19 - 6 - 1 - 22 - nsh)

作者单位:261053 潍坊医学院临床医学院(王海宇);266011 青岛大学附属青岛市市立医院(王海宇、谢方瑜、吕梅、李文利、张巍巍、姜大磊、马志浩、王晓娟、王鹤鸣、解祥军)

通信作者:解祥军,电子邮箱:xiangjunxie2005@126.com

or to that of any single indicator

Key words Pancreatic cancer; MicroRNA - 1290; Carbohydrate antigen19 - 9; Biological markers

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 是一种恶性程度较高的消化道肿瘤,其发生率及病死率逐年上升,总体 5 年生存率仅为 9%,是目前美国肿瘤相关死亡的第四大原因^[1]。手术切除是 PC 有效的治疗方式,仅有 15% ~ 20% 的患者有条件接受手术切除^[2]。糖类抗原 19 - 9 (carbohydrate antigen19 - 9, CA19 - 9) 是目前监测 PC 有效的生物学标志物,其在胆管癌、胃癌、结肠癌等肿瘤中均会升高,在一些胆胰良性疾病中出现假阳性结果,及 5% ~ 10% 的 Lewis 阴性表型出现假阴性结果,不推荐作为 PC 诊断的生物学标志物,因此迫切需要探索有高敏感度和特异性的新型非侵入性生物学标志物用于 PC 诊断^[3-7]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是长度为 17 ~ 25 个核苷酸的非编码 RNA,研究发现,miRNA 可以作为肿瘤抑制基因或癌基,有致癌和抑癌功能的 miRNA 的异常表达与癌症的发生、发展有关^[8,9]。本研究通过对 3 个 GEO 数据集进行整合分析,筛选出血清中上调的 miRNA (miR - 1290),探讨血清 miR - 1290 对 PC 患者的临床诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2019 年 9 月 ~ 2021 年 11 月青岛大学附属青岛市市立医院收治的 35 例 PC 患者 (PC 组),患者年龄 38 ~ 89 岁,平均年龄为 65 ± 11 岁。同期收集 23 例胰腺良性疾病患者,包括慢性胰腺炎 15 例、胰腺导管内乳头状黏液瘤 5 例、胰腺神经内分泌肿瘤 3 例,为胰腺良性疾病 (benign pancreatic disease controls, DC) 组,患者年龄 29 ~ 80 岁,平均年龄为 61 ± 12 岁。20 例健康志愿者为健康对照 (healthy controls, HC) 组,年龄 40 ~ 72 岁,平均年龄为 57 ± 11 岁。纳入标准:(1) PC 组:①临床确诊为 PC;②临床病理资料完整。(2) DC 组:①穿刺确诊为良性或腹部 CT、MRI 确诊为良性;②未合并其他类型疾病;③临床病理资料完整。(3) HC 组:无肝胆胰疾病史、无其他系统疾病、无恶性疾病。PC 组排除标准:①合并有细菌性感染等急性感染性疾病;②有恶性肿瘤病史;③严重的心肌梗死、脑梗死等严重疾病;④采血前接受过手术、放化疗、免疫治疗。本研究经青岛大学附属青岛市市立医院医学伦理学委员会审批 (伦理学批号:2022 临审字第 004 号),患者知情理解并签署知情同意书。

2. 生物信息学筛选差异血清 miRNA:为探索 PC 中差异表达的 miRNA,通过 GEO 数据库获得 PC 血清样本的微阵列数据集,对 GSE113486、GSE106817 和 GSE55139 数据集的 PC 患者及非癌患者的血清 miRNA 表达谱进行了综合分析,筛选出 PC 患者血清差异表达上调的 miRNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real - time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RT - qPCR) 测定分析选定的 miRNA 在本研究样本中的血清表达情况。

3. 标本收集及样本保存:留取各组清晨空腹外周静脉血 5ml, 3500r/min, 离心 10min, 吸取上清液移至 EP 管中, - 80℃ 条件下保存备用。

4. RT - qPCR 检测:取 300 μ l 血清,使用 TRNzol 试剂 [天根生化科技 (北京) 有限公司] 从血清中提取总 RNA, NanoDrop 测定 RNA 浓度和纯度, A_{260}/A_{280} 为 1.8 ~ 2.0, 应用 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒 (广州复能基因有限公司, 批号:QP013) 进行反转录形成 cDNA, 得到 cDNA 产物后进行 RT - qPCR 反应, 反应混合液由 PCR 试剂 Green Preix Ex Taq II (2X) (日本 TaKaRa 公司, 批号:RR820A) 配制, 放于 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪中进行反应, miR - 1290 的引物序列:上游引物:5' - TGGATTTTTGGATCAGGGA - 3', 下游引物:5' - TGGTGTCTGGAGTCG - 3'; 内参 U6:上游引物:5' - CTCGCTTCGGCAGCACACA - 3', 下游引物:5' - AACGCTTCACGAATTTGCCGT - 3', PCR 循环条件:95℃ 30s, 95℃ 5s, 60℃ 34s, 共进行 40 个循环, 每个样品重复 3 次。按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR - 1290 的相对表达量。

5. 血清 CA19 - 9 水平检测:试剂购自上海罗氏制药有限公司, 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定其水平。

6. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示, 组内两两比较采用 Mann - Whitney U 检验。采用多因素 Logistic 回归分析评价 PC 发生的影响因素, 受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线和曲线下面积 (area under the curve, AUC) 用于评估使用 miR - 1290 及 CA19 - 9 作为诊断标志物区分 PC 患者与良性胰腺疾病患者和健康个体的诊断价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. miR - 1290 在 GEO 数据集分析中表达上调:

本研究对 3 个 GEO 数据集 (GSE113486、GSE106817 和 GSE59856) 进行了 PC 和非癌患者血清 miRNA 表达谱的全面比较分析。选取 3 个数据集中前 50 个表达异常的 miRNA, 通过 WEEN 在线数据分析取交集后获得 Venn 图, 发现与健康者比较, PC 患者血清中只有 miR - 1290 显著上调, 因此, 本研究选择血清 miR - 1290 作为后续分析的生物学标志物, 详见图 1。

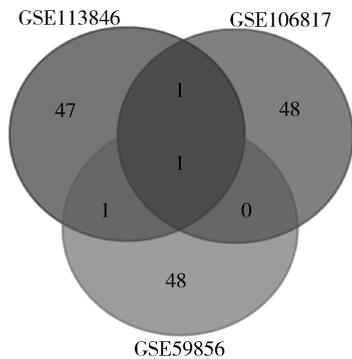


图 1 Venn 图

2. 各组血清 miR - 1290 表达水平比较: PC 组、

DC 组和 HC 组的血清 miR - 1290 表达水平分别为 0.51 (0.37, 0.85)、0.14 (0.05, 0.28)、0.08 (0.04, 0.22), PC 组表达水平明显高于 DC 组和 HC 组, 差异均有统计学意义 (z 值分别为 -4.554、-4.672, P 均 < 0.05)。

3. 血清 miR - 1290 水平与肿瘤临床病理特征相关性分析:

在 PC 患者样本中, III 期和 IV 期患者 miR - 1290 表达上调且明显高于 I 期和 II 期患者, 此外, miR - 1246 的表达水平与淋巴结转移、远处转移之间存在显著相关性 (P 均 < 0.05 , 表 1)。

4. 血清 miR - 1290、CA19 - 9 及 miR - 1290 联合

CA19 - 9 检测胰腺癌的 diagnostic 价值: 绘制 ROC 曲线, 评估其对 PC 的诊断能力, 血清 miR - 1290、CA19 - 9 诊断 PC 的 AUC 值相似, 但 miR - 1290 检测的敏感度优于 CA19 - 9。miR - 1290 联合 CA19 - 9 检测对区分 PC 组与 HC 组的敏感度为 85.7%、特异性为 87.0%; 区分 PC 组与 DC 组的敏感度为 91.4%、特异性为 85.0%; 区分 PC 组与所有对照组的敏感度为 85.7%、特异性为 90.7%。miR - 1290 联合 CA19 - 9 检测在区分 PC 组与 DC 组、PC 组与 HC 组、PC 组与所有对照组的 AUC 分别为 0.929 (95% CI: 0.866 ~ 0.992)、0.959 (95% CI: 0.913 ~ 0.996) 和 0.942 (95% CI:

表 1 胰腺癌患者血清 miR - 1290 水平与肿瘤临床病理特征相关性分析 [M (Q1, Q3)]

病理参数	n	血清 miR - 1290 表达水平	z	P
性别			-0.404	0.686
男性	21	0.50 (0.28, 0.84)		
女性	14	0.52 (0.38, 1.03)		
年龄 (岁)			-1.599	0.110
≥ 60	24	0.54 (0.44, 0.85)		
< 60	11	0.38 (0.13, 1.00)		
肿瘤 T 分期			-2.970	0.003
I + II 期	5	0.06 (0.03, 0.32)		
III + IV 期	30	0.55 (0.42, 1.03)		
肿瘤位置			-0.273	0.785
胰头颈部	22	0.50 (0.36, 0.88)		
胰体尾部	13	0.54 (0.36, 1.26)		
肿瘤最大径 (cm)			-1.854	0.064
≥ 4	19	0.67 (0.38, 1.24)		
< 4	16	0.44 (0.35, 0.55)		
淋巴结转移			-3.212	0.001
有	19	0.77 (0.49, 1.45)		
无	16	0.38 (0.25, 0.51)		
远处转移			-2.269	0.009
有	11	1.13 (0.49, 1.68)		
无	24	0.44 (0.34, 0.67)		

0.895 ~ 0.989), 联合检测对于 PC 患者的效能显著高于单一指标的 diagnostic 效能, 详见表 2、图 2。

5. PC 发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析:

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 与 DC 组比较, 吸烟 (≥ 10 年, ≥ 10 支/天)、饮酒 (≥ 10 年, ≥ 25 g/d) 及血清中 miR - 1290 高表达是影响 PC 发生的因素 (P 均 < 0.05); 年龄 (≥ 60 岁)、性别均与 PC 发生不相关 (P 均 > 0.05 , 表 3)。

讨 论

PC 是世界上较为致命的疾病之一, 发生率逐年持续升高, PC 起病隐匿、恶性程度高、病情进展快, 大多数患者确诊时已处于晚期, 失去手术机会, 预后极差, 早期手术治疗可明显改善预后^[10]。目前影像学检查和病理学检测是 PC 的主要诊断手段, 但影像学检查无法早期检测病情, 胰腺穿刺活检是诊断 PC 的金标准, 但胰腺穿刺活检是一种侵袭性操作, 临床应用有一定的局限性^[11]。因此, 迫切需要探索有高敏感度和特异性的新型非侵入性生物学标志物用于 PC 诊断, 为患者提供手术机会, 改善预后。CA19 - 9 诊断 PC 的敏感度及特异性较低, 不适合用于 PC 筛查诊断。研究表明, miRNA 可以作为肿瘤抑制基因或癌基因, 是癌症诊断和治疗的潜在靶点。此外, 其有

表 2 血清 miR - 1290、CA19 - 9 诊断胰腺癌的 ROC 曲线分析

组别	AUC(95% CI)	P	敏感度(%)	特异性(%)
PC 组 vs DC 组				
miR - 1290	0.856(0.760 ~ 0.952)	<0.001	82.9	78.3
CA19 - 9	0.847(0.754 ~ 0.949)	<0.001	77.1	87.0
miR - 1290 + CA19 - 9	0.929(0.866 ~ 0.992)	<0.001	85.7	87.0
PC 组 vs HC 组				
miR - 1290	0.881(0.787 ~ 0.976)	<0.001	88.6	75.0
CA19 - 9	0.873(0.774 ~ 0.971)	<0.001	85.7	80.0
miR - 1290 + CA19 - 9	0.959(0.913 ~ 0.996)	<0.001	91.4	85.0
PC 组 vs 所有对照组				
miR - 1290	0.868(0.783 ~ 0.953)	<0.001	82.9	90.7
CA19 - 9	0.859(0.763 ~ 0.956)	<0.001	80.0	86.0
miR - 1290 + CA19 - 9	0.942(0.895 ~ 0.989)	<0.001	85.7	90.7

所有对照组包括 DC 组和 HC 组

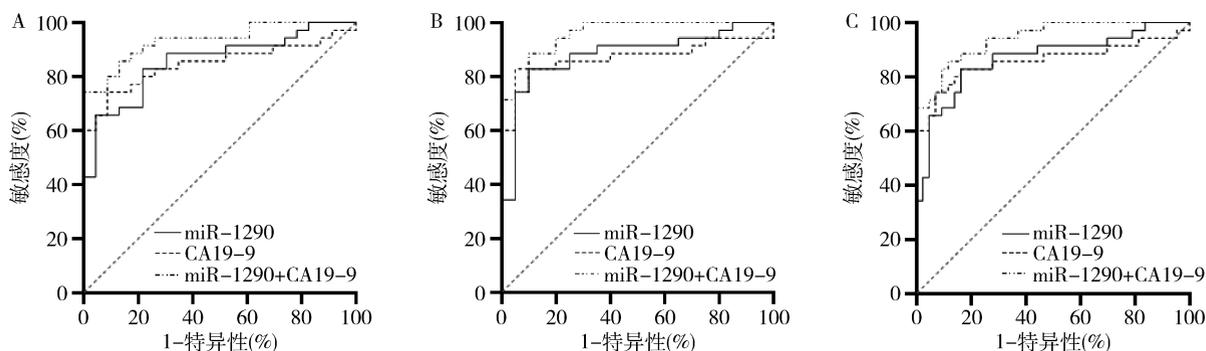


图 2 血清 miR - 1290、CA19 - 9 诊断胰腺癌的 ROC 曲线分析

A. PC 组与 DC 组; B. PC 组与 HC 组; C. PC 组与所有对照组; 所有对照组包括 DC 组和 HC 组

表 3 胰腺癌发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
≥ 60 岁	0.041	0.028	2.236	0.135	1.042(0.987 ~ 1.100)
性别	0.664	0.624	1.132	0.287	1.943(0.571 ~ 6.607)
吸烟	1.439	0.583	6.097	0.014	4.215(1.345 ~ 13.202)
饮酒	1.256	0.627	4.010	0.045	3.512(1.027 ~ 12.013)
miR - 1290 高表达	1.775	0.771	5.305	0.021	5.898(1.303 ~ 26.705)

miR - 1290 高表达: miR - 1290 表达超过最佳临界值 0.31

高度保守性、组织特异性及在体液中良好的稳定性,使得通过 miRNA 检测分析有可能成为疾病检测的手段^[9]。研究显示,肿瘤特异性 miRNA 联合血清 CA19 - 9 的生物学标志物可用于 PC 诊断^[12]。CA19 - 9 与 miRNA 生物学标志物的联合检测比单个 CA19 - 9 检测可以提高诊断的准确度^[12]。

研究表明,miRNA 在 PC 中差异表达,由于研究分析之间的 miRNA 谱可能存在不一致性,本研究对 3 个 GEO 数据集进行了整合分析,发现血清 miR - 1290 在 PC 患者中显著上调。文献报道,miR - 1290 在肺癌、乳腺癌、胃癌、大肠癌等肿瘤组织中呈高表达,在 PC 组织及细胞系中表达亦上调,且在培养的

肿瘤细胞系中的血清 miR - 1290 的表达水平随着细胞密度和培养时间的增加而增加^[13 - 17]。因此推断 miR - 1290 可作为新生物学标志物预测并筛查 PC^[18]。既往研究表明,在 PC 组织 miRNA 的差异表达研究中,Li 等^[19]研究发现,原发性浸润性胰腺导管腺癌细胞中的 miR - 1290 高于正常胰腺导管,表明血清 miR - 1290 表达来源于 PC 组织细胞。为了进一步评估血清 miR - 1290 水平升高的来源,Li 等^[19]通过定量分析胰腺 miR - 1290 的表达,证实原发性 PC 细胞中 miR - 1290 表达升高,且高于正常胰腺导管组织。另有研究表明,在 PC 肿瘤切除后,血清 miR - 1290 表达水平较术前明显降低^[20]。在胰腺导

管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中,核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在大部分 PC 患者中被激活,通过 I κ B 激酶复合物 1(I- κ B kinase complex, IKK1)与 KRAS 的突变相关联。Ta 等^[21]的细胞研究表明,miR-1290 作为癌基因发挥作用,可能通过直接靶向 IKK1 的 3'-非翻译区成为癌基因,IKK1 沉默增强了 PC 细胞的增殖、侵袭能力。研究证明,miR-1290 可以通过抑制 FOXA1/2 的表达,从而促进 PDAC 的恶性进展,FOXA1/2 参与上皮间质转化^[22]。与此同时,陈自力等^[17]研究表明,通过使用 miRNA-1290 抑制剂处理 PC 细胞,抑制 PC 细胞的侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶 2 及环氧酶 2 的表达,减弱了 PC 细胞的侵袭及转移。上述研究表明,miR-1290 参与了 PC 发生、发展过程中的广泛生理和病理过程。所以本研究筛选出血清中上调的 miR-1290,探讨血清 miR-1290 及联合 CA19-9 对 PC 诊断的临床价值。

本研究结果显示,PC 组中血清 miR-1290 表达水平与 DC 组及 HC 组比较显著上调,与既往研究结果相一致,可作为 PC 诊断的血清生物学标志物。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-1290 相对高表达是影响 PC 发生的危险因素,且本研究中 PC 临床病理资料分析显示,miR-1290 升高与肿瘤 T 分期、淋巴结转移、远处转移相关,提示血清 miR-1290 可能与 PC 的侵袭、转移密切相关。基于本研究,利用 ROC 曲线评估 miR-1290、miR-1290 联合 CA19-9 检测对 PC 的诊断价值,结果表明,miR-1290 对诊断 PC 的 AUC 值及敏感度均优于 CA19-9,特异性与 CA19-9 相似,提示 miR-1290 可作为 CA19-9 的补偿性循环肿瘤标志物诊断 PC。miR-1290 联合 CA19-9 检测 PC 的 AUC 值明显优于单一的 miR-1290、CA19-9 检测,敏感度高于任一单一指标检测,提示 miR-1290、CA19-9 联合检测对诊断 PC 有较高的临床应用价值。

综上所述,miR-1290 在 PC 患者血清中表达水平显著升高,联合检测 miR-1290、CA19-9 能提高诊断 PC 的准确性,诊断效能高于任一单一指标。血清中 miRNA 提取方便且易检测,因此,miR-1290 可能作为 PC 诊断的循环肿瘤生物学标志物,但本研究存在一些局限性,如样本量相对较小,miR-1290 的表达水平在 PC 组织样本中未得到验证,今后需要扩大样本量进一步验证,并验证 PC 组织中其表达量。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33
- 2 White R, Lowy A. Clinical management: resectable disease[J]. Cancer J, 2017, 23(6): 343-349
- 3 Le Large T, Meijer L, Paleckyte R, et al. Combined expression of plasma thrombospondin-2 and CA19-9 for diagnosis of pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a proteome approach[J]. Oncologist, 2020, 25(4): e634-e643
- 4 Yin H, Xu M, Liu B, et al. Combination of preoperative CA19-9 levels, cell differentiation, and age predicts survival for patients with gastric cancer before surgery[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(49): e28017
- 5 Attallah A, El-Far M, Ibrahim A, et al. Clinical value of a diagnostic score for colon cancer based on serum CEA, CA19-9, cytokeratin-1 and mucin-1[J]. Br J Biomed Sci, 2018, 75(3): 122-127
- 6 Azizian A, Rühlmann F, Krause T, et al. CA19-9 for detecting recurrence of pancreatic cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1332
- 7 Liu C, Deng S, Jin K, et al. Lewis antigen-negative pancreatic cancer: an aggressive subgroup[J]. Int J Oncol, 2020, 56(4): 900-908
- 8 Ohtsuka M, Ling H, Doki Y, et al. MicroRNA processing and human cancer[J]. J Clin Med, 2015, 4(8): 1651-1667
- 9 Liu B, Du R, Zhou L, et al. MiR-200c/141 regulates breast cancer stem cell heterogeneity via targeting HIPK1/ β -Catenin axis[J]. Theranostics, 2018, 8(21): 5801-5813
- 10 Wang Y, Ding X, Hu H, et al. Long non-coding RNA lnc-PCTST predicts prognosis through inhibiting progression of pancreatic cancer by downregulation of TACC-3[J]. Int J Cancer, 2018, 143(12): 3143-3154
- 11 王勇, 杨丽, 韩际奥. 血清 CA19-9 联合 CT 检查胰腺癌的临床价值分析[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 416-418
- 12 Zou X, Wei J, Huang Z, et al. Identification of a six-miRNA panel in serum benefiting pancreatic cancer diagnosis[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 2810-2822
- 13 Mo D, Gu B, Gong X, et al. MiR-1290 is a potential prognostic biomarker in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(9): 1570-1579
- 14 Li S, Zhang M, Xu F, et al. Detection significance of miR-3662, miR-146a, and miR-1290 in serum exosomes of breast cancer patients[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(3): 749-755
- 15 陈志强, 何新阳, 金荣, 等. 血浆 miR-1290 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(22): 4010-4013
- 16 Liu X, Xu X, Pan B, et al. Circulating miR-1290 and miR-320d as novel diagnostic biomarkers of human colorectal cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(1): 43-50
- 17 陈自力, 马亦飞, 潘耀振, 等. 微 RNA-1290 对胰腺癌侵袭转移的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(6): 457-461
- 18 Xu L, Cai Y, Chen X, et al. Circulating miR-1290 as a potential diagnostic and disease monitoring biomarker of human gastrointestinal tumors[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 989

(下转第 167 页)

药物治疗的方式,也可治疗脑动脉瘤性脑血管痉挛,降低患者脑梗死的发生率^[15]。

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后急性脑积水的发生率为15%~87%,其中过半能自行缓解,仅有部分会发展为慢性脑积水^[16]。脑积水可导致患者出现肢体乏力、步态不稳、反应迟钝等神经功能障碍,严重者可危及患者的生命安全。而ACoAA患者术后慢性脑积水的病因有可能是出血弥散,导致蛛网膜颗粒堵塞,继而引发慢性交通性脑积水^[17,18]。为预防术后脑积水的发生,术中终板造瘘联合术前腰大池引流可能会是一个不错的方法。本研究采取术后脑室腹腔分流或脑室外引流的方法解决此类问题,经过分流手术治疗的患者,其神经系统症状得到了明显好转^[18]。

综上所述,Hunt-Hess分级 \geq Ⅲ级、术后脑梗死和术后脑积水是ACoAA手术夹闭患者预后不良的危险因素,而多线夹闭是其保护因素。因此,术前对Hunt-Hess分级 \geq Ⅲ级的患者进行充分评估、干预,术中仔细操作尽量避免组织损伤,采取多线夹闭的方式夹闭ACoAA可能会给患者带来更好的预后。当然,本研究样本量较小,纳入高龄患者数量较少,相关机制阐述不充分,因此接下来仍需开展进一步研究,以论证相关结果结论的准确性。

参考文献

- 1 Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms [J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(5): 959-970
- 2 Hu P, Qian Y, Lee C, et al. The energy loss may predict rupture risks of anterior communicating aneurysms: a preliminary result [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4128-4133
- 3 任保刚, 杨卫忠, 石松生, 等. 颅内血管超声、荧光血管造影及诱发电位联合监测在前交通动脉瘤术中的应用研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(5): 314-316
- 4 谢晓晓, 李爱民, 刘希光, 等. 荧光造影辅助下多瘤夹组合夹闭技术治疗大脑中动脉M1段分叉处动脉瘤 [J]. *中华显微外科杂志*, 2020, 43(3): 280-284
- 5 刘晓勇, 张世明, 王中, 等. 影响颅内破裂动脉瘤手术预后的相关因素分析 [J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(6): 576-579
- 6 陆晓诚, 朱昀, 刘建刚, 等. 前交通动脉瘤的显微手术治疗及预

- 后因素分析 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2021, 26(3): 118-122
- 7 Araújo JAS, Aguiar PHP, Fazzito MM, et al. Prospective factors of temporary arterial occlusion during anterior communicating artery aneurysm repair [J]. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 2015, 120: 231-235
- 8 孙阳阳, 杨振兴, 朱辰路, 等. 前交通动脉破裂动脉瘤的预后影响因素分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(2): 170-176
- 9 郭百海, 周丽, 彭德强. 破裂的颅内动脉瘤大小联合 Hunt-Hess 分级对治疗和预后的评价 [J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35(11): 41-43
- 10 Zhen Y, Yan K, Zhang H, et al. Analysis of the relationship between different bleeding positions on intraoperative rupture anterior circulation aneurysm and surgical treatment outcome [J]. *Acta Neurochir*, 2014, 56(3): 481-491
- 11 高树梓, 安德柱, 仪新锋, 等. 经额底纵裂入路前交通动脉复合体的显微解剖研究 [J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(5): 354-357
- 12 Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, et al. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study [J]. *J Neurosurg*, 1998, 89(3): 405-411
- 13 廖取国, 刘胜初, 钟云天, 等. 腰大池引流术防治颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的临床疗效 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(2): 89-91
- 14 邹钦, 阳小生, 邹云龙, 等. 大脑中动脉动脉瘤夹闭术后脑梗死的预防与治疗 [J]. *临床神经外科杂志*, 2015, 12(1): 25-27
- 15 谢嵩泉, 赵龙, 彭姝婷, 等. 法舒地尔联合尼莫地平治疗动脉瘤性脑血管痉挛疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(7): 924-930
- 16 Connolly ESJ, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1711-1737
- 17 彭四维, 漆松涛, 冯文峰, 等. 早期终板造瘘治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后急性脑积水的疗效 [J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(2): 169-172
- 18 黄志敏, 王敏, 罗安志, 等. 终板造瘘联合腰池引流对破裂动脉瘤术后脑积水的疗效分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(4): 63-65

(收稿日期: 2022-02-10)

(修回日期: 2022-03-24)

(上接第119页)

- 19 Li A, Yu J, Kim H, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3600-3610
- 20 Wei J, Yang L, Wu YN, et al. Serum miR-1290 and miR-1246 as potential diagnostic biomarkers of human pancreatic cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1325-1333

- 21 Ta N, Huang X, Zheng K, et al. MiRNA-1290 promotes aggressiveness in pancreatic ductal adenocarcinoma by targeting IKK1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 711-728
- 22 Song Y, Washington M, Crawford H. Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5): 2115-2125

(收稿日期: 2022-03-08)

(修回日期: 2022-03-30)