

卵巢癌中 miR-144-3p 和 SGK3 的表达水平及临床意义

孙 婷 王 伟 何向蕾

摘 要 **目的** 检测卵巢癌中 microRNA-144-3p (miR-144-3p) 与血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶 (SGK3) 的表达水平, 并探究其临床意义。**方法** 收集 2010 年 3 月~2012 年 7 月于笔者医院经手术切除的 64 例上皮性卵巢癌组织、12 例卵巢良性肿瘤组织和 12 例正常卵巢组织。实时定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测卵巢癌组织 miR-144-3p 水平; 蛋白质印迹 (Western blot) 法技术检测卵巢癌组织 SGK3 水平; 分析卵巢癌组织 miR-144-3p、SGK3 表达与患者临床病理特征及预后的关系。**结果** (1) 卵巢癌组织 miR-144-3p 表达水平显著低于正常卵巢组织、卵巢良性组织 ($P < 0.05$)。 (2) 卵巢癌组织 SGK3 蛋白表达水平显著高于正常卵巢组织、卵巢良性组织 ($P < 0.05$)。 (3) 卵巢癌组织中 miR-144-3p 表达水平与 SGK3 蛋白表达水平显著呈负相关 ($P < 0.05$)。 (4) 卵巢癌组织 miR-144-3p、SGK3 表达水平与患者的肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移情况、分化程度有关 ($P < 0.05$), 与患者的年龄、有无腹腔积液、组织学类型无关 ($P > 0.05$)。 (5) 全部患者的中位生存期为 40 个月, 术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 76.56%、53.13%、25.00%。miR-144-3p 低表达患者术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 67.57%、37.84%、10.81%; miR-144-3p 高表达患者术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 88.89%、74.07%、44.44%; 两者生存率的差异有统计学意义 ($P = 0.001$)。 (6) SGK3 高表达患者术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 68.29%、39.02%、9.76%; SGK3 低表达患者术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 91.30%、78.26%、52.17%; 两者生存率的差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。**结论** miR-144-3p、SGK3 表达异常与上皮性卵巢癌的发生、发展有关, 可能成为上皮性卵巢癌临床治疗及预后的新靶点。

关键词 上皮性卵巢癌 miR-144-3p SGK3 实时定量 PCR 蛋白质印迹

中图分类号 R737.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.019

Expression Levels and Clinical Significance of MiR-144-3p and SGK3 in Ovarian Cancer. Sun Ting, Wang Wei, He Xianglei. Department of Pathology, Zhejiang Province People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract Objective To detect the expression levels of microRNA-144-3p (miR-144-3p) and protein kinase (SGK3) induced by serum and glucocorticoid in ovarian cancer, and to explore its clinical significance. **Methods** From March 2010 to July 2012 we selected sixty-four cases of epithelial ovarian cancer tissues, twelve cases of benign ovarian tumors tissues and twelve cases of normal ovarian tissues resected by operation in our hospital. We detected the miR-144-3p levels in ovarian cancer tissues by real-time quantitative PCR (qRT-PCR); detected the SGK3 levels in ovarian cancer tissues by Western blot; analyzed the relationship between the miR-144-3p, SGK3 expressions and clinicopathological features and prognosis in ovarian cancer tissue. **Results** (1) The expression level of miR-144-3p in ovarian cancer tissue was significantly lower than that in normal ovarian tissue and benign ovarian tissue ($P < 0.05$). (2) The expression level of SGK3 protein in ovarian cancer tissue was significantly higher than that in normal ovarian tissue and benign ovarian tissue ($P < 0.05$). (3) The expression level of miR-144-3p in ovarian cancer tissues was negatively correlated with the expression level of SGK3 protein ($P < 0.05$). (4) The expression levels of miR-144-3p and SGK3 in ovarian cancer tissues were related to tumor size, pathological stage, lymph node metastasis and differentiation degree ($P < 0.05$), but not related to age, ascites or histological type ($P > 0.05$). (5) The median survival time was 40 months, and the cumulative survival rates at 1, 3 and 5 years after surgery were 76.56%, 53.13% and 25.00% respectively. The cumulative survival rates of patients with low expression of miR-144-3p at 1, 3 and 5 years after operation were 67.57%, 37.84% and 10.81% respectively. The cumulative survival rates of patients with high expression of miR-144-3p at 1, 3 and 5 years after operation were 88.89%, 74.07% and 44.44% respectively. The difference of survival rate between the two groups was significant ($P = 0.001$). (6) The cumulative survival rates of patients with high expression of SGK3

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY13H130021)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院病理科、杭州医学院附属医院病理科

通讯作者:何向蕾,电子邮箱:xiangleihe2014@163.com

at 1, 3 and 5 years after operation were 68.29%, 39.02% and 9.76% respectively. The cumulative survival rates of patients with low expression of SGK3 at 1, 3 and 5 years after operation were 91.30%, 78.26% and 52.17% respectively. The difference of survival rate between the two groups was significant ($P=0.000$). **Conclusion** The abnormal expressions of miR-144-3p and SGK3 are related to the occurrence and development of epithelial ovarian cancer, and may be a new target for the clinical treatment and prognosis of epithelial ovarian cancer.

Key words Epithelial ovarian cancer; MiR-144-3p; SGK3; Real time quantitative PCR; Western blot

卵巢癌是女性生殖系统常见的三大恶性肿瘤之一,发生率仅次于宫颈癌、子宫内膜癌,而病死率居首位。卵巢癌早期症状不特异,且病情发展很快,约70%患者临床确诊时已到中晚期,被称作“沉默杀手”^[1,2]。因此,研究卵巢癌的发病机制、寻找有效的治疗靶点至关重要。microRNAs(miRNAs)是一类天然存在的非编码小分子RNA,通过抑制靶mRNA翻译或促进其降解使靶基因表达下调。研究发现^[3,4],miR-144-3p在肺癌、胃癌等多种肿瘤呈现低表达,miR-144-3p过表达后肺癌细胞迁移、侵袭能力受到明显抑制,暗示miR-144-3p参与了肿瘤的发生、发展过程。血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶(serum and glucocorticoid-inducible protein kinase,SGK3)属于AGC家族,N端具有可结合脂质的PX结构域,可将蛋白定位至磷脂酰肌醇上。研究发现,SGK3在肝癌、乳腺癌等组织中的表达明显上调,在肝细胞癌中miR-144-3p可通过靶向调节SGK3促进肿瘤的生长和血管生成^[5,6]。但卵巢癌中miR-144-3p、SGK3的表达情况很少被研究。故本研究通过检测卵巢癌组织中miR-144-3p、SGK3的表达水平,探讨其对卵巢癌临床治疗及预后的意义。

材料与方法

1. 临床资料:收集2010年3月~2012年7月于笔者医院经手术切除的88例卵巢组织标本,包括64例上皮性卵巢癌组织、12例卵巢良性肿瘤组织和12例正常卵巢组织。全部卵巢组织标本均在手术切除后迅速取材并置于液氮中冻存,且由经验丰富的病理医师确诊,同时获得患者完整的临床病历资料。全部卵巢癌患者术前均未接受放化疗,且为初次手术治疗,年龄32~71岁,平均年龄 52.38 ± 8.12 岁;年龄<50岁17例,年龄 ≥ 50 岁47例;肿瘤直径<5cm有26例,肿瘤直径 ≥ 5 cm有38例;有腹腔积液者36例,无腹腔积液者28例;根据FIGO分期标准^[7]:I~II期15例,III~IV期49例;根据WHO组织学分类标准^[8]:浆液型54例,黏液型10例;有淋巴结转移者23例,无淋巴结转移者41例;根据组织分化程

度:高中分化16例,低分化48例。卵巢良性肿瘤患者是良性囊肿,患者年龄34~63岁,平均年龄 48.86 ± 3.14 岁。正常卵巢组织取自相近年龄段因其他原因被切除的患者,年龄37~71岁,平均年龄 51.22 ± 7.03 岁。标本的收集均与所选受试者签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核批准。

2. 主要试剂:miRNeasy Mini Kit(德国Qiagen公司);TaqMan MicroRNA RT Kit(美国ABI公司);miR-144-3p、U6引物及Taqman Universal PCR Master Mix(美国ABI公司);组织蛋白提取试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司);小鼠抗人SGK3单克隆抗体(美国Santa Cruz公司);异硫氰酸荧光素(FITC)标记山羊抗小鼠IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

3. qRT-PCR检测卵巢组织miR-144-3p水平:取出液氮中冻存的卵巢组织,采用miRNeasy Mini Kit提取miRNA,操作步骤详见说明书。用微量紫外分光光度计检测其纯度及浓度后,取2 μ g miRNA,采用TaqMan MicroRNA RT Kit合成cDNA。最后,采用Taqman Universal PCR Master Mix检测miR-144-3p表达,20 μ l体系配制如下:10 μ l Taqman Master Mix、1 μ l Taqman miRNA assay Mix、1.5 μ l cDNA、7.5 μ l ddH₂O;混匀后置于实时荧光定量PCR仪(美国Beckman Couhe公司)上进行扩增;反应条件:50℃ 2min;95℃ 10min;95℃ 15s;60℃ 1min,进行40个循环。选取U6为内参,进行3次生物学重复。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析qRT-PCR结果, $\Delta CT = (CT_{miR-144-3p} - CT_{U6}) \pm SD$; $\Delta\Delta CT = (\Delta CT_{miR-144-3p} - \Delta CT_{U6}) \pm SD$ 。分析结果时,以中位值为界,分为miR-144-3p高表达组(包括中位值)和低表达组,见表1。

表1 miR-144-3p与U6引物序列

基因	序列(5'→3')
hsa-miR-144-3p	TACAGTATAGATGATGTA
U6 上游引物	CTGCTCGGCAGCAC
下游引物	TGGTGTCTGGACTCG

4. Western blot 法检测卵巢组织 SGK3 水平:取出液氮中冻存的卵巢组织,充分研磨后,用组织蛋白提取试剂常规提取蛋白。取适量蛋白质样品,定量采用 BCA 法,并调节浓度;将待测蛋白质样品和 2 × SDS 缓冲液等量混合,高温变性;SDS - PAGE 电泳分离蛋白质;将蛋白质转印到硝酸纤维素膜上;将膜清洗后,置于 5% 牛血清蛋白溶液,室温封闭 1h;将膜清洗后,置于一抗稀释液(小鼠抗人 SGK3 一抗溶液按 1:100 比例稀释),4℃ 孵育过夜;次晨将膜清洗后,置于二抗稀释液(FITC 标记山羊抗小鼠 IgG 按 1:1000 比例稀释),室温孵育 2h;将膜清洗后,置于新配制的显色液中显色,直至出现清晰的条带后终止。选取 β - actin 为内参蛋白。用 GIS - 2020 数码图像分析系统扫描并分析蛋白杂交条带。分析结果时,以中位值为界,分为 SGK3 高表达组(包括中位值)和低表达组。

5. 统计学方法:本研究利用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, *t* 检验;计数资料用“率”描述,用 χ^2 检验;用 *Pearson* 进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. miR - 144 - 3p 在卵巢癌组织中的表达:qRT - PCR 结果显示,卵巢良性肿瘤组织、卵巢癌组织中 miR - 144 - 3p 表达水平较正常卵巢组织均显著降低 ($P < 0.05$);卵巢癌组织中 miR - 144 - 3p 表达水平较卵巢良性肿瘤组织显著降低 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 各组卵巢组织中 miR - 144 - 3p 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR - 144 - 3p
正常卵巢组织	12	17.34 ± 2.17
卵巢良性组织	12	11.82 ± 2.53 *
卵巢癌组织	64	2.78 ± 0.84 **

与正常卵巢组织比较, * $P < 0.05$;与卵巢良性组织比较, # $P < 0.05$

2. SGK3 在卵巢癌组织中的表达:Western blot 法结果显示,卵巢良性肿瘤组织、卵巢癌组织中 SGK3 蛋白表达水平较正常卵巢组织均显著升高 ($P < 0.05$);卵巢癌组织中 SGK3 蛋白表达水平较卵巢良性肿瘤组织显著升高 ($P < 0.05$),见图 1、表 3。

3. 卵巢癌组织 miR - 144 - 3p、SGK3 表达的相关性:卵巢癌患者卵巢组织中 miR - 144 - 3p 表达水平

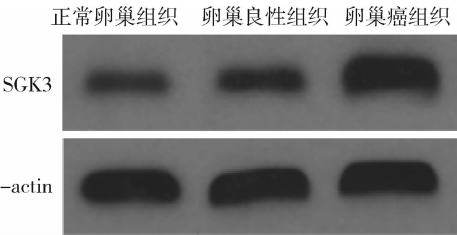


图 1 各组卵巢组织中 SGK3 的 Western blot 法检测结果

表 3 各组卵巢组织中 SGK3 蛋白相对表达灰度值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SGK3 (%)
正常卵巢组织	12	17.6 ± 3.2
卵巢良性组织	12	32.5 ± 4.7 *
卵巢癌组织	64	71.7 ± 9.6 **

与正常卵巢组织比较, * $P < 0.05$;与卵巢良性组织比较, # $P < 0.05$

与 SGK3 蛋白表达水平呈显著负相关 ($P < 0.05$),见图 2。

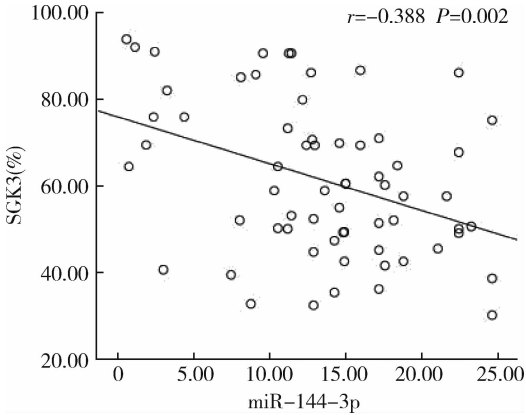


图 2 卵巢癌组织中 miR - 144 - 3p、SGK3 表达水平的相关性

4. 卵巢癌组织 miR - 144 - 3p、SGK3 表达与患者临床病理特征的关系:卵巢癌组织 miR - 144 - 3p、SGK3 表达水平与患者的肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移情况、分化程度有关 ($P < 0.05$),与患者的年龄、有无腹腔积液、组织学类型无关 ($P > 0.05$),见表 4。

5. 卵巢癌组织 miR - 144 - 3p 表达与患者预后的关系:全部患者的中位生存期为 40 个月,术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 76.56%、53.13%、25.00%。miR - 144 - 3p 低表达患者的中位生存期为 24 个月,术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 67.57%、37.84%、10.81%。miR - 144 - 3p 高表达患者的中位生存期为 58 个月,术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 88.89%、74.07%、44.44%;两者生存率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.310, P = 0.001$),见图 3。

表 4 卵巢癌组织 miR - 144 - 3p、SGK3 表达与患者临床病理特征的关系

临床病理特征		n	miR - 144 - 3p		χ^2	P	SGK3		χ^2	P
			高表达	低表达			高表达	低表达		
总数	-	64	27	37	-	-	41	23	-	-
年龄 (岁)	< 50	17	6	11	0.451	0.502	12	5	0.428	0.513
	≥ 50	47	21	26			29	18		
肿瘤直径 (cm)	< 5	26	17	9	9.661	0.002	12	14	6.100	0.014
	≥ 5	38	10	28			29	9		
腹腔积液	有	36	16	20	0.172	0.678	22	14	0.311	0.577
	无	28	11	17			19	9		
病理分期	I ~ II	15	12	3	11.485	0.001	5	10	8.306	0.005
	III ~ IV	49	15	34			36	13		
组织学类型	浆液型	54	21	33	1.542	0.214	36	18	1.018	0.313
	黏液型	10	6	4			5	5		
淋巴结转移	有	23	5	18	6.155	0.013	19	4	5.364	0.021
	无	41	22	19			22	19		
分化程度	高中分化	16	12	4	9.417	0.002	6	10	6.538	0.011
	低分化	48	15	33			35	13		

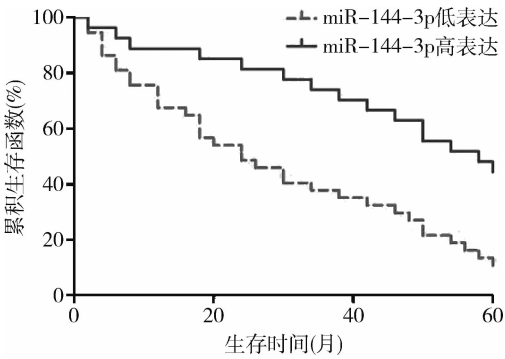


图 3 卵巢癌组织 miR - 144 - 3p 表达与患者预后的关系

6. 卵巢癌组织 SGK3 表达与患者预后的关系: SGK3 高表达患者的中位生存期为 26 个月, 术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 68.29%、39.02%、9.76%; SGK3 低表达患者的中位生存期为 60 个月, 术后 1、3、5 年的累积生存率分别为 91.30%、78.26%、52.17%; 两者生存率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.932, P = 0.000$), 见图 4。

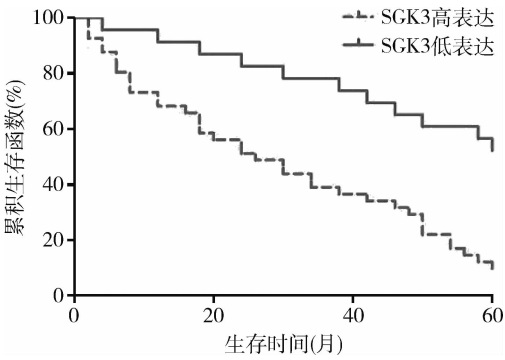


图 4 卵巢癌组织 SGK3 表达与患者预后的关系

讨 论

卵巢癌作为妇科一种常见的癌症, 发病部位隐匿、恶性程度高、进展迅速且预后极差, 5 年生存率不足 40%, 对女性的健康与生命造成严重威胁。因早期卵巢癌尚无有效的诊断指标, 且此病早期极易发生侵袭、转移, 卵巢癌患者又会对化疗药物产生耐药性, 结果造成极高的病死率和不良的预后^[9,10]。本研究中所有卵巢癌患者的中位生存期为 40 个月, 术后 1、3、5 年的累积生存率仅分别为 76.56%、53.13%、25.00%。因此, 寻找新的方案来治疗卵巢癌并改善患者的预后至关重要。

miRNAs 是真核生物体内广泛存在的 20 ~ 25nt 大小的微小 RNA, 与细胞生长、增殖、分化、凋亡、应激等各种生命活动密切相关, 在维持机体的生理平衡方面发挥重要作用。生物信息学发现 miRNAs 仅占人类基因库的 2%, 可是却能调控体内 30% 以上基因的表达, 且其调控机制具有显著特异性, miRNAs 在不同的组织、器官和发育阶段中的表达存在大量差异^[11,12]。研究发现, miRNAs 可能参与肿瘤的发生、发展过程, miRNAs 表达异常可能造成其靶基因表达也异常, 从而导致肿瘤的发生^[13]。有研究通过基因芯片技术分析卵巢癌细胞株 (A2780) 与耐顺铂株 (CP70) 间的 miRNAs 表达差异, 发现有 24 个 miRNAs 的异常表达量超过两倍, 且 miR - 31、miR - 21 - 3p 和卵巢癌的耐药性关系密切^[14]。多项研究均表明, 卵巢癌组织与卵巢良性组织、正常组织比较存在大量 miRNAs 表达差异, 如卵巢癌组织中 miR - 200 家族、miR - 93、miR - 21、miR - 16 等表达明显上调, 而

miR - 214、miR - 199a、miR - 145、miR - 140、miR - 100 等表达则明显下调,且发现 miR - 200、miR - 93、miR - 21 等的高表达及 miR - 410、miR - 645 等的不足与浆液性卵巢癌的不良预后高度相关^[15-18]。本研究发现卵巢癌组织 miR - 144 - 3p 表达水平显著低于正常卵巢组织、卵巢良性组织,说明 miR - 144 - 3p 在卵巢癌组织中的表达明显下调,可能参与卵巢癌的发生、发展过程。本研究同时发现卵巢癌组织 miR - 144 - 3p 表达水平与患者的肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移情况、分化程度有关,与患者的年龄、有无腹腔积液、组织学类型无关,说明 miR - 144 - 3p 水平与卵巢癌的严重程度密切相关,可一定程度上反映出卵巢癌患者的病情发展进程。此外,本研究发现 miR - 144 - 3p 低表达患者术后相应时间的累积生存率较 miR - 144 - 3p 高表达患者均显著降低,说明 miR - 144 - 3p 可用于评估卵巢癌患者的临床预后。

SGK3 定位于染色体 8q13.1 上,可在体内多种组织、细胞中表达,参与细胞的生长、分裂、迁移等生理过程。SGK 家族包括 3 个成员,即 SGK1、SGK2 和 SGK3,它们定位于不同的染色体上行使着不同的作用。SGK3 和 Akt/PKB 均处于磷脂酰肌醇 - 3 - 羟激酶(PI₃K)的下游,在结构上高度同源,且均被 PDK1 等调节^[19,20]。有研究发现,SGK3 的高表达与肿瘤、高血压、糖尿病肾病等有关,SGK3 在肝癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等癌组织中均表达异常^[5,6,21,22]。胡可可等^[23]发现 SGK3 蛋白在卵巢癌组织中的表达水平较癌旁正常组织明显升高,过表达 SGK3 的卵巢癌细胞株(SKOV3)增殖、侵袭能力明显增强。本研究发现卵巢癌组织 SGK3 蛋白表达水平显著高于正常卵巢组织、卵巢良性组织,且其表达水平与 miR - 144 - 3p 表达水平显著呈负相关,说明 SGK3 在卵巢癌组织中的表达明显上调,进一步证明 SGK3 可能参与卵巢癌的发生、发展过程。本研究同时发现卵巢癌组织 SGK3 表达水平与患者的肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移情况、分化程度有关,说明 SGK3 表达可反映出卵巢癌患者的病理进程。此外,本研究发现 SGK3 高表达患者术后相应时间的累积生存率较 SGK3 低表达患者均显著降低,说明 SGK3 可能成为卵巢癌临床预后的独立预测因子。

综上所述,本研究发现卵巢癌组织中 miR - 144 - 3p 表达显著降低,SGK3 表达显著升高,它们的表达水平呈显著负相关,且与卵巢癌病理进程及患者临床

预后有关,说明 miR - 144 - 3p、SGK3 与卵巢癌的发生、发展过程有关,可能为卵巢癌的临床治疗及预后提供有价值的参考。然而,卵巢癌发生、发展的机制复杂,miR - 144 - 3p、SGK3 能否作为卵巢癌治疗及预后的独立因子还需扩大样本、延长追踪时间进一步研究。

参考文献

- 1 洪澜,李成学,贺国丽,等. 卵巢癌生物治疗的现状与进展[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(6):1180 - 1183
- 2 张爽爽,夏庆民,郑荣寿,等. 中国 2010 年卵巢癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(3):169 - 173
- 3 Li B, Zhang S, Hao S, *et al.* MicroRNA - 144 - 3p suppresses gastric cancer progression by inhibiting epithelial - to - mesenchymal transition through targeting PBX3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(2):241 - 247
- 4 Pan HL, Wen ZS, Huang YC, *et al.* Down - regulation of microRNA - 144 in air pollution - related lung cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14331
- 5 Wu M, Huang C, Huang X, *et al.* MicroRNA - 144 - 3p suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting SGK3 in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4):2173 - 2181
- 6 Sun X, Liu X, Liu BO, *et al.* Serum - and glucocorticoid - regulated protein kinase 3 overexpression promotes tumor development and aggression in breast cancer cells[J]. Oncol Lett, 2016, 12(1):437 - 444
- 7 朱熠,张国楠. 卵巢癌、输卵管癌和腹膜癌 FIGO2013 分期和临床意义的解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2015, 28(5):291 - 294
- 8 安锦丹,王洪伟,魏宝霞,等. 卵巢癌组织中 YAP、P73 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(27):15 - 17
- 9 李淑青,陈亚萍. 卵巢癌对顺铂和紫杉醇耐药的分子机制[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(2):145 - 150
- 10 邢堃,孔为民. 卵巢癌放疗的现状和进展[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(1):69 - 71
- 11 Vidigal, Joana A, Ventura, *et al.* The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies[J]. Trends Cell Biol, 2015, 25(3):137 - 147
- 12 Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(6):321 - 333
- 13 解修峰,史志周. 肿瘤及其微环境源性外泌体 miRNAs 在致癌机制、肿瘤诊断和治疗中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(9):1326 - 1330
- 14 朱滔,张平,郑伟. 卵巢癌血清相关 miRNAs 的筛选及其临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(3):201 - 207
- 15 Pink RC, Samuel P, Massa D, *et al.* The passenger strand, miR - 21 - 3p, plays a role in mediating cisplatin resistance in ovarian cancer cells[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(1):143 - 151
- 16 曾勇,李娜,王福花,等. 卵巢浆液性囊腺癌化疗耐药和化疗敏感组织中的 miRNAs 差异表达谱检测及生物信息学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(12):1870 - 1875
- 17 Shields BB, Pecot CV, Gao H, *et al.* A genome - scale screen re-

- veals context – dependent ovarian cancer sensitivity to miRNA overexpression[J]. *Mol Systems Biol*, 2015, 11(12):842
- 18 Zhang S, Ng MK. Gene – microRNA network module analysis for ovarian cancer[J]. *Bmc Systems Biol*, 2016, 10(4):445 – 455
- 19 郭红艳, 孙晓杰, 刘秀财, 等. 蛋白激酶 SGK3 过表达对乳腺癌细胞株 MDA – MB – 231 影响的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(24):1601 – 1606
- 20 吕文杰, 王洪涛, 黄芳, 等. 过表达 SGK3 肝癌细胞 BEL – 7402 在去甾体激素血清中的抗凋亡研究[J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(1):27 – 31
- 21 Bruhn MA, Pearson RB, Hannan RD, *et al.* AKT – independent PI3 – K signaling in cancer – emerging role for SGK3[J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5:281 – 292
- 22 Wang Y, Zhou D, Chen S. SGK3 is an androgen – inducible kinase promoting prostate cancer cell proliferation through activation of p70 S6 kinase and up – regulation of cyclin D1[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(6):935 – 948
- 23 胡可可, 宋泓, 于渊毅. 蛋白激酶 SGK3 过表达促进卵巢癌细胞 SKOV3 增殖和侵袭[J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10(17):159 – 161
- (收稿日期:2018 – 02 – 24)
- (修回日期:2018 – 03 – 12)

长链非编码 RNA CCAT1 在肝细胞肝癌中的表达及预后意义

陈思思 陈 霞 蒋琼英 徐永富 朱 昱 胡 鹏

摘 要 目的 探讨 lnc RNA CCAT1 在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义。方法 采用荧光定量 PCR 检测检测 96 例肝癌癌灶组织及癌旁组织中 lnc RNA CCAT1 的表达情况,并分析与各临床病理因素以及患者预后的相关性。结果 lnc RNA CCAT1 在肝癌癌灶组织表达升高;肝癌癌灶组织中 lnc RNA CCAT1 表达量和门静脉癌栓、TNM 分期等因素相关。进一步生存分析发现 lnc RNA CCAT1 表达阳性者术后平均生存时间(32.1 个月,95% CI:26.3 ~ 38.0 个月)明显短于阴性患者(47.2 个月,95% CI:42.5 ~ 52.0 个月),差异有统计学意义($\chi^2 = 7.607, P = 0.006$)。并且 lnc RNA CCAT1 表达是肝癌患者总体生存的独立危险因素。结论 lnc RNA CCAT1 表达在肝癌发生、发展中发挥重要作用;lnc RNA CCAT1 表达是肝癌患者的独立预后因素。

关键词 长链非编码 RNA CCAT1 肝细胞肝癌 生存分析

中图分类号 R4 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.020

Expression and Prognostic Significance of Long non – coding RNA CCAT1 in Hepatocellular Carcinoma. Chen Sisi, Chen Xia, Jiang Qiongying, *et al.* Oral and Ocular Center, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Wenzhou Medical University, Zhejiang 317000, China

Abstract Objective To investigate the expression and clinical significance of lnc RNA CCAT1 in Hepatocellular carcinoma tissues. **Methods** HLA – F expression in the primary tumor lesions and their adjacent normal liver tissues from 96 HCC patients were analyzed by quantitative real – time polymerase chain reaction (qRT – PCR), and its relationship between lnc RNA CCAT1 expression and the clinicopathological features and prognosis of HCC patients was also analyzed. **Results** CCAT2 expression was upregulated in cancerous tissues compared with adjacent normal tissue samples. The level of CCAT2 was positively associated with portal vein invasions and TNM stages. Survival analysis revealed that the mean survival time of the CCAT2 positive HCC patients was 32.1 months(95% CI:26.3 – 38.0 months), which was significantly shorter than that of CCAT2 negative HCC patients(47.2 months, 95% CI:42.5 – 52.0 months) ($\chi^2 = 7.607, P = 0.006$). Moreover, lnc RNA CCAT2 expression was an independent predictor of overall survival of HCC patients. **Conclusion** lnc RNA CCAT2 high expression may play an important role in the malignant progression of HCC, and lnc RNA CCAT2 expression could be an independent prognostic factor for HCC patients.

Key words Long non – coding RNA CCAT1; Hepatocellular carcinoma; Survival analysis

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LQ18H160028、LY17H160069);浙江省医药卫生科技项目(2014KYA227);台州市科技计划项目(1701KY05)

作者单位:317000 温州医科大学附属浙江省台州医院口腔中心(陈思思、蒋琼英);肝胆外科(陈霞、徐永富、朱昱、胡鹏)

通讯作者:胡鹏,电子信箱:hupeng@enzemed.com