

· 论 著 ·

环状 RNA circ-0014359 在胶质瘤组织中的表达及意义

徐敬轩 杨 岩 张 勛 郭 正 喀斯木 栾新平

【摘要】目的 探讨环状 RNA circ-0014359(简称 circ-0014359)在胶质瘤组织中的表达及意义。**方法** 实时定量 PCR 法检测 118 例胶质瘤组织和 60 例正常脑组织 circ-0014359 的表达水平。以 circ-0014359 表达量中位数为截断值,分为高表达和低表达。随访结束时间为 2019 年 6 月,总生存期(OS)为术后第 1 天至死亡或最后一次随访,无进展生存期(PFS)为术后至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。**结果** 胶质瘤组织 circ-0014359 表达水平明显高于正常脑组织($P<0.05$)。随胶质瘤病理级别增高, circ-0014359 表达水平明显增高($P<0.05$)。多因素 Cox 比例回归风险模型分析结果显示, circ-0014359 高表达是胶质瘤病人 OS 和 PFS 较短的独立影响因素($P<0.05$)。生存曲线分析显示,高表达组 OS 和 PFS[分别为(25.31±8.03)个月和(15.22±3.13)个月]明显低于低表达组[分别为(35.19±7.03)个月和(19.32±2.84)个月; $P<0.05$]。**结论** 胶质瘤组织 circ-0014359 呈高表达,并且与不良预后有关。

【关键词】 胶质瘤;环状 RNA; circ-0014359;预后

【文章编号】 1009-153X(2020)10-0680-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of circRNA circ-0014359 in human glioma tissues and its clinical significance

XU Jing-xuan, YANG Yan, ZHANG Xu, GUO Zheng, Kasmu, LUAN Xin-ping. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of circRNA circ-0014359 in human glioma tissues and its clinical significance. **Methods** The expressions of circRNA circ-0014359 were detected in glioma tissues obtained from 118 patients with glioma and in normal brain tissues obtained from 60 patients with traumatic brain injury by real-time quantitative PCR. With the median expression level of circRNA circ-0014359 as the cutoff value, the glioma patients were divided into high expression group and low expression group. The end of follow-up time was June 2019. The overall survival (OS) was from the first day after surgery to death or the last follow-up. The progression-free survival (PFS) was from the first postoperative disease progression or death from any cause. **Results** The expression level of circRNA circ-0014359 in glioma tissues was significantly higher than that in normal brain tissues ($P<0.05$). The expression level of circRNA circ-0014359 in low-grade glioma tissues was significantly lower than that in high-grade glioma tissues ($P<0.05$). The analysis of multivariate Cox proportional regression risk model showed that the high expression of circRNA circ-0014359 was an independent risk factor of shorter OS and PFS in glioma patients ($P<0.05$). Survival curve analysis showed that OS and PFS in the high expression group [(25.31±8.03) months and (15.22±3.13) months, respectively] were significantly shorter than those in the low expression group [(35.19±7.03) months and (19.32±2.84) months, respectively; $P<0.05$]. **Conclusion** CircRNA circ-0014359 is highly expressed in glioma tissue and is related to poor prognosis of patients with glioma.

【Key words】 Glioma; Circular RNA circ-0014359; Prognosis

胶质瘤是颅内常见的原发性肿瘤^[1]。近年来,胶质瘤治疗取得重大进展,但总体生存率仍未见明显提高,因此亟需寻找新的治疗靶点。环状 RNA(circular RNA, circRNA)是非编码 RNA 的新成员,在多种癌组织中异常表达,与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡和转移等过程有关^[2]。环状 RNA circ-0014359(简

称 circ-0014359)在胶质瘤 T98G 细胞系中高表达,能够通过 miRNA-153/磷脂酰肌醇-3 激酶通路促进胶质瘤细胞的增殖和侵袭^[3]。本文探讨人脑胶质瘤组织 circ-0014359 的表达水平及临床意义。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选取 2014 年 4 月至 2016 年 1 月手术切除胶质瘤组织 118 例,术前均未接受过放疗或免疫治疗,其中男 66 例,女 52 例;年龄 26~76 岁,平均(53.07±3.37)岁;WHO 分级 I 级 14 例,II 级 34 例,III 级 24 例,IV 级 46 例。另选取颅脑损伤内减压术中切取的正常脑组织 60 例为对照,其中男 36 例,女 24

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.10.007

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C235)

作者单位:830028 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院神经外科(徐敬轩、杨 岩、张 勛、郭 正、喀斯木、栾新平)

通讯作者:栾新平, E-mail: Luanxinping4324177@163.com

例;年龄 37~63 岁,平均(52.52±5.91)岁。两组性别、年龄无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 实时定量 PCR 法检测 circ-0014359 水平 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA。AMV 反转录试剂盒(美国 Sigma 公司)将 RNA 反转录为 cDNA。使用 2×SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒(美国 Sigma 公司)检测 circ-0014359 相对表达量。PCR 反应条件为:95 ℃ 20 s、95 ℃ 10 s、60 ℃、20 s,共 40 个循环。所有步骤严格按照试剂盒说明书操作进行。本研究引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并提供。circ-0014359 引物上游 5'-AATG-GCAGCATTTGTCTTGA-3',下游 5'-GCCCCTGT-GAGTAAGCTACG-3'。内参 GAPDH 上游 5'-A CCCAGAAGACTGTGGATGG-3',下游 5'-TTCAGCT-CAGGGATGACCTT-3'。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 circ-0014359 相对表达量。以 circ-0014359 表达量中位数为截断值,分为高表达和低表达。

1.3 随访 术后进行门诊和电话随访,每 3 个月随访 1 次,随访时进行 CT 或 MRI 检查。随访结束时间为 2019 年 6 月。总生存期(overall survival, OS)为术后

第 1 天至死亡或最后一次随访。无进展生存期(progression-free-survival, PFS)为术后至第一次发生疾病进展或任何原因死亡的时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析;正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验和单因素方差分析及 LSD- t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,用 log-rank 检验;多因素 Cox 比例回归风险模型分析生存期影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织 circ-0014359 的表达变化 胶质瘤组织 circ-0014359 相对表达量(9.80±2.67)明显高于正常脑组织[(1.89±0.23); $P<0.001$]。Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级胶质瘤组织 circ-0014359 相对表达量分别为(4.71±0.37)、(7.69±1.01)、(9.76±1.25)和(13.11±3.20),两两比较均有统计学差异($P<0.001$)。

2.2 胶质瘤病人生存预后的影响因素 多因素 Cox 比例回归风险模型分析结果显示,术前 KPS 评分<80 分、WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、术后未化疗和 circ-0014359

表 1 118 例胶质瘤病人总生存期影响因素的 Cox 比例回归风险模型分析结果

影响因素	单因素			多因素		
	风险比	95%置信区间	<i>P</i> 值	风险比	95%置信区间	<i>P</i> 值
年龄(≥50 岁/<50 岁)	1.222	0.980~2.121	0.064			
性别(男/女)	1.058	0.731~1.137	0.323			
肿瘤大小(≥5 cm/<5 cm)	1.321	0.977~1.523	0.403			
肿瘤部位(额叶/其它)	0.871	0.365~1.131	0.156			
术前卡氏评分(<80 分/≥80 分)	2.110	1.500~3.341	<0.001	2.345	1.705~4.001	<0.001
WHO 分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	2.298	1.330~5.607	<0.001	3.316	2.003~6.325	<0.001
切除范围(未全切除/全切除)	1.013	0.655~1.287	0.585			
术后化疗(否/是)	1.403	1.153~2.416	0.021	1.626	1.251~3.111	0.013
circ-0014359(高表达/低表达)	1.682	1.281~3.651	<0.001	2.016	1.383~3.912	<0.001

表 2 118 例胶质瘤病人无进展生存期影响因素的 Cox 比例回归风险模型分析结果

影响因素	单因素			多因素		
	风险比	95%置信区间	<i>P</i> 值	风险比	95%置信区间	<i>P</i> 值
年龄(≥50 岁/<50 岁)	1.345	0.801~2.135	0.093			
性别(男/女)	1.094	0.636~1.711	0.434			
肿瘤大小(≥5 cm/<5 cm)	0.785	0.235~1.263	0.701			
肿瘤部位(额叶/其它)	1.219	0.610~1.671	0.192			
术前卡氏评分(<80 分/≥80 分)	4.112	2.002~6.138	<0.001	3.287	2.131~6.201	<0.001
WHO 分级(Ⅲ~Ⅳ级/Ⅰ~Ⅱ级)	3.301	1.425~5.216	<0.001	2.675	1.109~4.116	<0.001
切除范围(未全切除/全切)	1.252	0.612~1.582	0.550			
术后化疗(否/是)	1.256	1.034~1.598	0.037	1.374	1.152~1.652	0.042
circ-0014359(高表达/低表达)	2.178	1.150~4.650	<0.001	3.511	1.565~5.087	<0.001

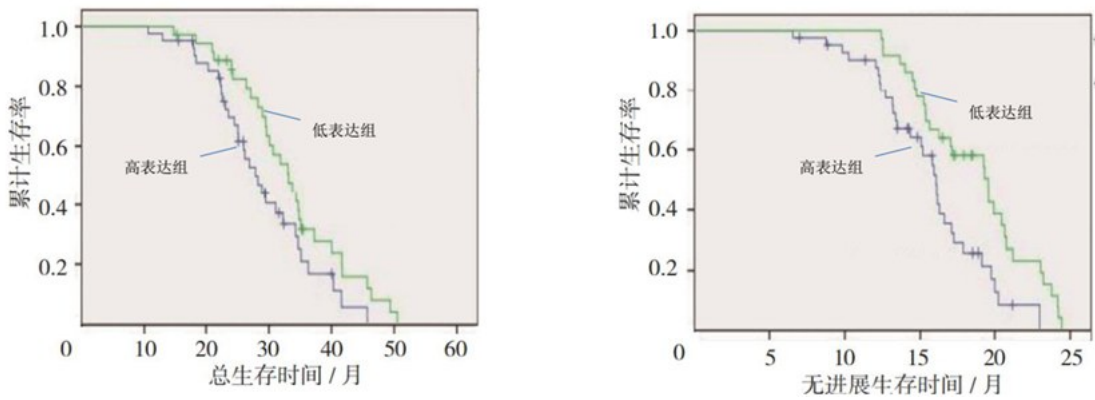


图 1 circ-0014359 表达水平与胶质瘤病人生存期关系的 Kaplan-Meier 生存曲线

高表达是胶质瘤病人 OS 和 PFS 较短的独立影响因素($P<0.05$;表 1、2)。

2.3 circ-0014359 表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系 生存曲线分析显示,高表达组 OS 和 PFS[分别为(25.31±8.03)个月和(15.22±3.13)个月]明显高于低表达组[分别为(35.19±7.03)个月和(19.32±2.84)个月; $P<0.05$;图 1]。

3 讨论

circRNA 结构稳定,含有 miRNA 结合位点,通过碱基互补配对吸附相关 miRNA,调控下游基因表达^[4]。另外,circRNA 还有编码蛋白、参与抗病毒免疫反应等功能^[5]。既往研究证实,circRNA 在肿瘤发生、发展和转移中起重要作用^[4、6]。有研究证实,胶质瘤组织 circRNA 异常表达^[3、7]。本文 118 例胶质瘤组织 circ-0014359 表达水平明显增高,而且病理分级越高,circ-0014359 表达水平越高。与 Shi 等^[3]报道一致。

circRNA 与多种肿瘤预后有关^[8、9]。circRNA 通过调节胶质瘤细胞周期、凋亡、侵袭和迁移,影响病人预后^[5]。影响胶质瘤病人预后因素较多。本文多因素 Cox 比例回归风险模型分析结果显示术前 KPS 评分<80 分、WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、术后未化疗、circ-0014359 高表达是胶质瘤病人 OS 和 PFS 较短的独立影响因素。这与既往报道一致^[10]。本文生存曲线分析发现 circ-0014359 表达水平与胶质瘤病人的预后有关,高表达组 OS 和 PFS 均明显低于低表达组。

总之,circ-0014359 表达水平与胶质瘤分级有关,circ-0014359 高表达胶质瘤病人预后较差。

【参考文献】

[1] Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: from subclassi-

fication to novel treatment options [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51: 50-58.

[2] Belousova EA, Filipenko ML, Kushlinskii NE. Circular RNA: new regulatory molecules [J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 164(6): 803-815.

[3] Shi F, Shi Z, Zhao Y, et al. CircRNA hsa-circ-0014359 promotes glioma progression by regulating miR- 153/PI3K signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 510(4): 614-620.

[4] Zhang HD, Jiang LH, Sun DW, et al. CircRNA: a novel type of biomarker for cancer [J]. Breast Cancer, 2018, 25(1): 1-7.

[5] 戚前生,赵红,刘建雄. 环状 RNA 在神经胶质瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志,2019,11(1):66-70.

[6] Verduci L, Strano S, Yarden Y, et al. The circRNA-micro RNA code: emerging implications for cancer diagnosis and treatment [J]. Mol Oncol, 2019, 13(4): 669-680.

[7] Jin P, Huang Y, Zhu P, et al. CircRNA circHIPK3 serves as a prognostic marker to promote glioma progression by regulating miR- 654/IGF2BP3 signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 1570-1574.

[8] Bian L, Zhi X, Ma L, et al. Hsa_circRNA_103809 regulated the cell proliferation and migration in colorectal cancer via miR- 532- 3p / FOXO4 axis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(2): 346-352.

[9] Huang XY, Huang ZL, Zhang PB, et al. CircRNA-100338 is associated with mtor signaling pathway and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Front Oncol, 2019, 9: 392-340.

[10] Lipp ES, McLendon RE. Tissue is the issue: biomarkers of prognosis and classification in adult gliomas [J]. Sem Oncol Nurs, 2018, 34(5): 430-442.

(2020-04-26 收稿,2020-06-28 修回)