

MIR17HG 在脑膜瘤中的表达及临床意义

杨 震 宋景军 杨 伟 行治国

【摘要】目的 探讨 miR-17-92 基因簇宿主基因(MIR17HG)在脑膜瘤中的表达及临床意义。**方法** 收集 2018 年 11 月至 2022 年 3 月手术切除的 115 例脑膜瘤标本,另选择 80 例因颅脑损伤减压术中切除的非主流脑组织为对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测 MIR17HG 水平。脑膜瘤病人术后随访术后随访至 2023 年 11 月 30 日或死亡,记录肿瘤无进展时间和总体生存时间。**结果** 与对照组相比,脑膜瘤组织 MIR17HG 水平显著增加($P<0.05$);而且 WHO 分级 II、III 级脑膜瘤组织 MIR17HG 水平显著高于 WHO 分级 I 级脑膜瘤($P<0.05$)。术后随访 0.5~6.0 年,中位随访时间 3.5 年;肿瘤复发/进展 28 例,死亡 14 例。多因素 Cox 回归分析显示,MIR17HG 高表达是脑膜瘤病人生存预后不良的独立危险因素($OR=1.734$;95% CI 1.304~2.305; $P<0.001$)。生存曲线分析显示,MIR17HG 低表达脑膜瘤无进展生存时间(5.30 ± 0.18 年 *vs.* 3.94 ± 0.31 年)和总体生存时间(5.80 ± 0.09 年 *vs.* 4.75 ± 0.27 年)明显延长($P<0.05$)。**结论** 脑膜瘤 MIR17HG 表达水平显著上调,而且其高表达预示着脑膜瘤预后不良。

【关键词】 脑膜瘤;miR-17-92 基因簇宿主基因(MIR17HG);预后

【文章编号】 1009-153X(2024)12-0729-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of MIR17HG in meningioma and its clinical significance

YANG Zhen, SONG Jing-jun, YANG Wei, XING Zhi-guo. Department of Neurosurgery, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical significance of the miR-17-92 gene cluster host gene (MIR17HG) in meningiomas. **Methods** A total of 115 meningioma specimens were collected from November 2018 to March 2022, and 80 non-tumor brain tissues removed during decompressive craniectomy for craniocerebral injury were selected as the control group. The level of MIR17HG was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The patients with meningioma were followed up until November 30, 2023, or death, and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were recorded. **Results** Compared with the control group, the level of MIR17HG in meningioma tissues was significantly increased ($P<0.05$); moreover, the level of MIR17HG in WHO grade II and III meningioma tissues was significantly higher than that in WHO grade I meningioma ($P<0.05$). The postoperative follow-up period was 0.5 to 6.0 years, with a median follow-up time of 3.5 years; 28 cases of tumor recurrence/progression and 14 deaths were recorded. Multivariate Cox regression analysis revealed that high expression of MIR17HG was an independent risk factor for poor prognosis in patients with meningioma ($OR=1.734$; 95% CI 1.304~2.305; $P<0.001$). Survival curve analysis demonstrated that the PFS (5.30 ± 0.18 years *vs.* 3.94 ± 0.31 years) and the OS (5.80 ± 0.09 years *vs.* 4.75 ± 0.27 years) of meningiomas with low expression of MIR17HG were significantly prolonged ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of MIR17HG in meningiomas is significantly upregulated, and its high expression indicates a poor prognosis for meningiomas.

【Key words】 Meningioma; Host gene of miR-17-92 gene cluster (MIR17HG); Prognosis

脑膜瘤是颅内常见的肿瘤,以良性肿瘤为主^[1,2],但术后仍有复发风险^[3-5]。复发已成为脑膜瘤临床管理的一个问题。探讨脑膜瘤的发病机制,对寻找新的治疗方法具有重要临床意义。miR-17-92 基因簇宿主基因(miR-17-92 cluster host gene, MIR17HG),位于染色体 13q31,在许多人类肿瘤中异常表达^[6-8],

能促进肿瘤细胞增殖、转移,对许多恶性肿瘤的诊治、预后评估和治疗具有重要意义^[6-12]。本研究探讨 MIR17HG 在脑膜瘤中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:术后组织病理学检查证实为脑膜瘤;年龄>18 岁;首次诊治;临床资料无缺失。排除标准:椎管内或非原发性脑膜瘤;多发性脑膜瘤;既往有颅内肿瘤或其他肿瘤;有感染迹象;既往颅脑损伤史;最近接受过大手术;合并严重心、肝、肾功能障碍;合并免疫系统、血液系统疾病;精神障碍、依从性差;失访。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.12.006

基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2021-YF-YBSF-0491)

作者单位:714000 陕西渭南,渭南市中心医院神经外科(杨 震、宋景军、杨 伟、行治国)

通信作者:行治国,Email:shxxing526@163.com

1.2 标本来源 收集 2018 年 11 月至 2022 年 3 月手术切除的 115 例脑膜瘤样本,其中男性 73 例,女性 42 例;年龄 43~80 岁,平均(59.00±9.58)岁;WHO 分级 I 级 72 例,Ⅱ级 42 例,Ⅲ级 1 例。选择因颅脑损伤减压术中切除的非肿瘤脑组织 80 例为对照组,其中男性 54 例,女性 26 例;年龄 37~82 岁,平均(55.27±9.32)岁。

1.3 MIR17HG 的测定 使用 Qiazol 试剂(德国 Qiagen 公司)提取总 RNA。使用逆转录试剂盒(美国 Thermo Scientific 公司)将提取的 RNA 逆转录成 cDNA。然后,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测 MIR17HG 的表达水平。qRT-PCR 使用日本 Takara SYBR Premix Ex Taq(Tli RNaseH Plus)在 Rotor-gene 6000 实时荧光定量 PCR 系统(德国 Qiagen 公司)上运行。PCR 循环条件:95 ℃初始变性 10 min,随后进行 35 个扩增循环(95 ℃变性 40 s,58.5 ℃退火 40 s,72 ℃延长 40 s)。以 GADPH 作为参照,通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 MIR17HG 表达水平。引物序列:MIR17HG 正向引物序列 5'-AGCCACGAGGTCTTGATTGG-3',反向引物序列为 5'-AGCAATCACCGACTCCACTG-3';GADPH 正向引物序列为 5'-GCACCACCAACTGCTTA-3',反向引物序列为 5'-AGTAGAGGCAGGGATGAT-3'。

1.4 随访及结局指标 术后随访时间截止 2023 年 11 月 30 日或病人死亡。记录复发时间和总体生存时间。肿瘤复发/进展是由以下至少一种情况决定:随访 MRI 增强扫描表明肿瘤复发;MRI 显示手术区域出现新的增强病变;经再次手术或活检病理证实。无复发/进展生存时间(progression-free survival, PFS)定义为从手术时间到第一次肿瘤复发/进展的时间间隔。总体生存时间(overall survival, OS)定义为从手术时间到病人全因死亡的时间间隔。

1.5 统计学处理 使用 SPSS 26.0 软件进行分析;计数资料行 χ^2 检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验;偏态分布计量资料以中位数表示,进行 Mann-Whitney U 检验;使用多因素 Cox 比例风险回归模型和 Kaplan-Meier 曲线评估 MIR17HG 与脑膜瘤病人复发和死亡风险的关联;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 MIR17HG 对脑膜瘤病人复发和死亡风险的预测价值; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 术后随访 0.5~6.0 年,中位时间 3.5

年。肿瘤复发/进展 28 例,全因死亡 14 例。
2.2 脑膜瘤 MIR17HG 的表达 与对照组相比,脑膜瘤组织 MIR17HG 表达水平显著增加($P<0.001$;图 1A);而且,WHO 分级Ⅱ~Ⅲ级脑膜瘤组织 MIR17HG 表达水平显著高于 WHO 分级 I 级脑膜瘤($P=0.035$;图 1B)。

2.3 MIR17HG 表达与脑膜瘤临床、病理特征的关系 根据 MIR17HG 表达水平中位值(2.06)分为低表达组(<2.06)和高表达组(≥ 2.06)。脑膜瘤 MIR17HG 表达水平与 WHO 分级有关($P<0.05$;表 1),而与其他临床、病理特征无明显关系($P>0.05$;表 1)。

2.4 脑膜瘤复发和生存预后的影响因素 多因素 Cox 回归分析表明,MIR17HG 高表达是脑膜瘤术后复发/进展和死亡风险的独立危险因素($P<0.05$;表 2)。

2.5 生存曲线 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示 MIR17HG 低表达脑膜瘤 PFS(5.30 ± 0.18 年 *vs.* 3.94 ± 0.31 年)和 OS(5.80 ± 0.09 年 *vs.* 4.75 ± 0.27 年)较高表达组明显延长($P<0.05$;图 2)。

2.6 ROC 曲线分析 MIR17HG 水平预测脑膜瘤复发和脑膜瘤相关死亡风险的 ROC 曲线下面积分别为 0.843 (95% CI 0.772~0.913)、0.767 (95% CI 0.664~0.870),截断值分别为 2.10、2.41,特异度分别为 81.69%、75.86%,敏感度分别为 79.55%、75.00%。见图 3。

3 讨论

本研究发现,脑膜瘤组织 MIR17HG 表达普遍升高,而且其高水平与肿瘤复发和脑膜瘤相关死亡风险增加有关,对脑膜瘤有一定预后预测价值。

MIR17HG 是 miR17-92 簇的宿主基因,可促进肿瘤发生、增殖和转移^[7]。据报道,MIR17HG 在骨肉瘤、胶质瘤、宫颈鳞状细胞癌、结直肠癌等中高表达,表现出致癌性^[6-10]。其基因多态性也对癌症易感性和预后有较大影响^[6, 7, 11, 12]。因此,MIR17HG 可能是多种恶性肿瘤一个有希望的治疗靶点^[6, 7, 11, 12]。有学者提出 MIR17HG 可能成为脑膜瘤治疗的新靶点^[13],

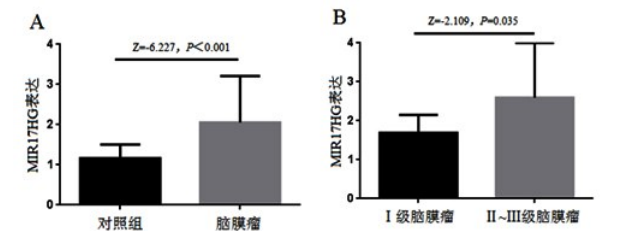


图 1 脑膜瘤组织 MIR17HG 的表达
Figure 1 Expression of MIR17HG in meningiomas tissues

表 1 MIR17HG 表达水平与脑膜瘤病人临床、病理特征的关系

Table 1 Relationship between MIR17HG expression levels and the clinical and pathological characteristics of meningioma patients

临床、病理特征		例数(例)	低表达(n=57)	高表达(n=58)	统计值	P 值
年龄(例)	<60 岁	38	13(22.81%)	15(25.86%)	$\chi^2=0.043$	0.836
	≥60 岁	77	44(77.19%)	43(74.14%)		
性别(例)	女	42	24(42.11%)	18(31.03%)	$\chi^2=1.520$	0.218
	男	73	33(57.89%)	40(68.97%)		
WHO 分级(例)	I	72	42(73.68%)	29(50.0%)	$\chi^2=7.801$	0.020
	II	41	15(26.32%)	27(46.55%)		
	III	2	0(0.0%)	2(3.45%)		
脑膜瘤位置(例)	矢状窦旁	56	31(54.39%)	25(43.10%)	$\chi^2=1.480$	0.687
	大脑凸面	25	11(19.30%)	14(24.14%)		
	大脑镰旁	20	9(15.79%)	11(18.97%)		
	颅底	14	6(10.53%)	8(13.79%)		
瘤周水肿(例)	无	92	43(75.44%)	49(84.48%)	$\chi^2=1.470$	0.225
	有	23	14(24.56%)	9(15.52%)		
肿瘤直径(例)	<4 cm	81	40(70.18%)	41(70.69%)	$\chi^2=0.004$	0.952
	≥4 cm	34	17(29.82%)	17(29.31%)		
Simpson 分级(例)	1~2 级	81	48(84.22%)	33(56.90%)	$\chi^2=10.299$	0.001
	3~4 级	34	9(15.79%)	25(43.10%)		

表 2 脑膜瘤病人术后肿瘤复发/进展和脑膜瘤相关死亡危险因素的多因素 Cox 比例回归风险模型分析

Table 2 Multivariate Cox proportional hazards regression model analysis of risk factors for postoperative tumor recurrence/progression and meningioma-related death in patients with meningioma

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	风险比	95%置信区间	P 值	风险比	95%置信区间	P 值
术后肿瘤复发/进展						
男性	0.647	0.346~1.212	0.174	—	—	—
年龄≥60 岁	1.003	0.976~1.032	0.808	—	—	—
WHO 分级 2~3 级	3.371	1.824~6.232	<0.001	1.781	0.922~3.441	0.086
脑膜瘤位置(矢状窦旁 vs. 其他)	1.278	0.963~1.696	0.089	—	—	—
瘤周水肿	1.670	0.840~3.320	0.144	—	—	—
肿瘤直径≥4 cm	0.649	0.320~1.318	0.232	—	—	—
Simpson 分级≥3	6.393	3.359~12.166	<0.001	3.030	1.453~6.317	0.003
MIR17HG 高表达	1.992	1.591~2.493	<0.001	1.578	1.214~2.050	0.001
脑膜瘤相关死亡						
男性	0.998	0.497~2.136	0.996	—	—	—
年龄≥60 岁	0.988	0.955~1.022	0.482	—	—	—
WHO 分级 2~3 级	2.367	1.097~5.107	0.028	1.551	0.689~3.492	0.289
脑膜瘤位置(矢状窦旁 vs. 其他)	1.134	0.795~1.618	0.488	—	—	—
瘤周水肿	2.596	1.157~5.822	0.021	2.015	0.767~5.295	0.155
肿瘤直径≥4 cm	0.629	0.238~1.664	0.350	—	—	—
Simpson 分级 3~4 级	2.407	1.145~5.058	0.020	0.962	0.381~2.432	0.935
MIR17HG 高表达	1.863	1.432~2.424	<0.001	1.734	1.304~2.305	<0.001

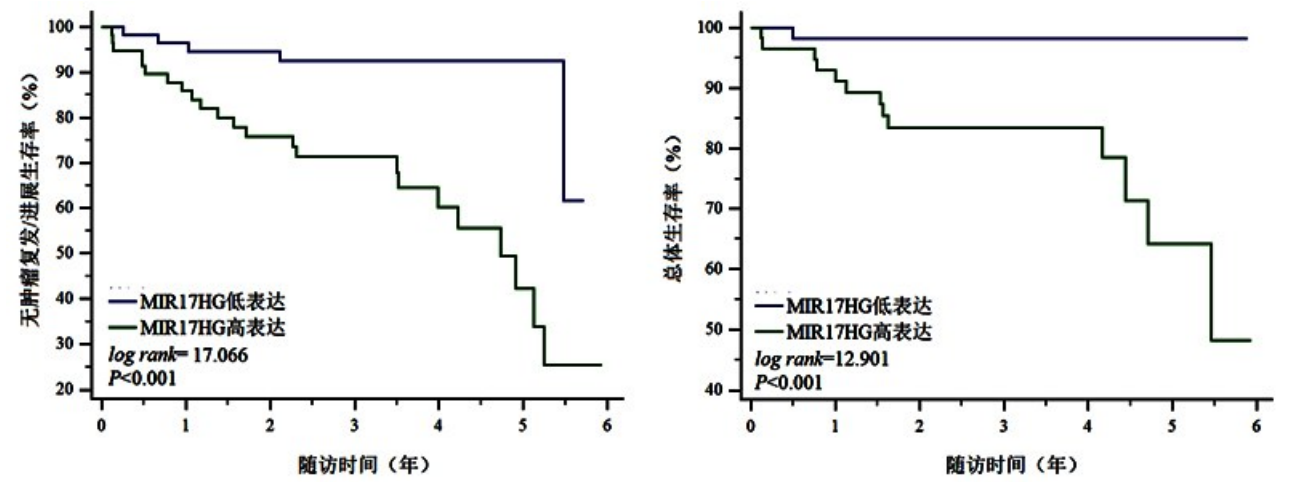


图2 Kaplan-Meier 曲线分析 AMIR17HG 表达水平与脑膜瘤复发和死亡风险的关系
Figure 2 Kaplan-Meier curve analysis of the relationship between AMIR17HG expression level and the risk of recurrence and death in meningioma patients

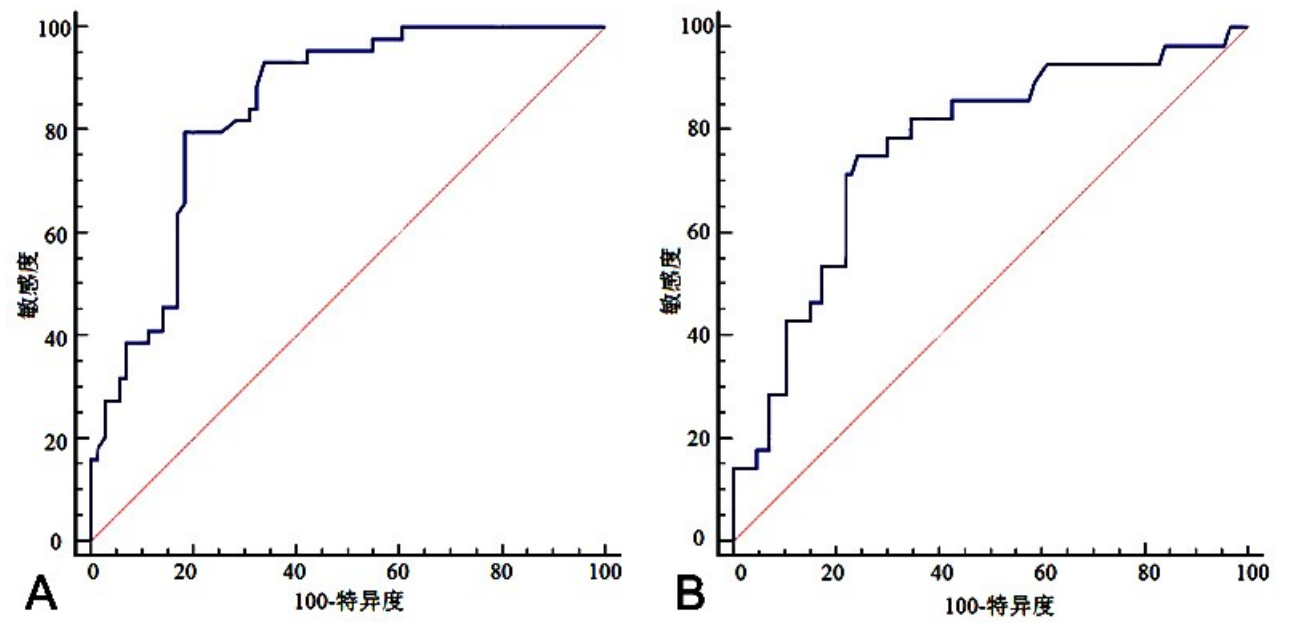


图3 AMIR17HG 表达水平预测脑膜瘤复发和死亡风险的ROC 曲线
A. 肿瘤复发/进展预测; B. 脑膜瘤相关死亡
Figure 3 ROC curves of AMIR17HG expression level in predicting the risk of recurrence and death in meningioma patients
A. Prediction of tumor recurrence/progression; B. Meningioma-related death

但是该研究缺少临床数据支持。本研究发现脑膜瘤组织 MIR17HG 表达显著上调,而且 MIR17HG 水平随着 WHO 分级的增加而增加,提示 MIR17HG 表达与脑膜瘤侵袭性和恶性程度的密切关联。

越来越多的研究揭示了 MIR17HG 作为实体肿瘤预后指标的潜力^[6,9,12]。研究显示,MIR17HG 的高表达与结直肠癌^[6]、骨肉瘤^[9]等生存率低相关。本研究结果也表明 MIR17HG 高表达的脑膜瘤病人 PFS 和 OS 明显短于 MIR17HG 低表达者。MIR17HG 高表

达可能是脑膜瘤预后评估的潜在生物标志物。

MIR17HG 通过海绵化 miRNA 和调控多种信号通路(如 Wnt/ β -连环蛋白)导致脑膜瘤发展^[6,14,15]。Zhao 等^[6]发现 MIR17HG 可通过海绵化 miR-138-5p 来调节激肽释放酶 1 的表达,导致结直肠癌细胞的糖酵解并促进其侵袭和肝转移。Yan 等^[15]研究显示 MIR17HG 通过海绵 miR-155-5p 上调缺氧诱导因子-1 α 表达,促进视网膜母细胞瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。虽然,MIR17HG 在脑膜瘤中的具体作用机

制尚未阐明,但 MIR17HG 有望成为一个很好的靶向治疗尝试,未来有必要进行进一步的机制研究。

本研究仍存在一些局限性,如相对较小的样本量可能存在选择偏差,这限制了研究结果的普遍性;其次,MIR17HG 在脑膜瘤中的具体作用机制尚未明确。

总之,脑膜瘤 MIR17HG 表达水平显著上调,而且其高表达与脑膜瘤肿瘤复发和脑膜瘤相关死亡风险增加有关。

【伦理学声明】:本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有病人和/或家属均签署知情同意书。本研究方案于 2022 年 6 月 15 日经渭南市中心医院伦理委员会审批,批号为 2022-027-26。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:杨震负责撰写论文及修改论文;宋景军负责文章构思及修改论文;杨伟负责收集资料、分析数据;行治国负责研究设计,对文章知识型内容进行指导研究。

【参考文献】

[1] HANNA JRC, WILLMAN M, COLE D, *et al.* Review of meningioma diagnosis and management [J]. *Egypt J Neurosurg*, 2023, 38(1): 16-23.

[2] NESLUND O, STRAND PS, SKOGLUND T, *et al.* Overview and recent advances in incidental meningioma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2023, 23(4): 397-406.

[3] OGASAWARA C, PHILBRICK BD, ADAMSON DC. Meningioma: a review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 319-340.

[4] RANA R, RATHI V, CHAUHAN K, *et al.* Exploring the role of epidermal growth factor receptor variant III in meningeal tumors [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0255133.

[5] OYA S, IKAWA F, ICHIHARA N, *et al.* Nation-wide brain tumor registry-based study of intracranial meningioma in Japan: analysis of surgery-related risks [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2021, 61(2): 98-106.

[6] ZHAO S, GUAN B, MI Y, *et al.* LncRNA MIR17HG promotes colo-

rectal cancer liver metastasis by mediating a glycolysis-associated positive feedback circuit [J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4709-4724.

[7] XU J, HU M, GAO Y, *et al.* LncRNA MIR17HG suppresses breast cancer proliferation and migration as ceRNA to target FAM135A by sponging miR-454-3p [J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(12): 2071-2085.

[8] DENG HS, LIU YB. Overexpression of lncRNA MIR17HG promotes the malignant biological behaviors of cervical cancer HeLa cells and the growth of transplanted tumors in nude mice [J]. *Chin J Cancer Biotherapy*, 2022, 29(8): 741-749.

邓幻苏,刘元斌. 过表达 lncRNA MIR17HG 促进宫颈癌 HeLa 细胞的恶性生物学行为与裸鼠移植瘤生长[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(8): 741-749.

[9] MENG Y, HAO D, HUANG Y, *et al.* Positive feedback loop SP1/MIR17HG/miR-130a-3p promotes osteosarcoma proliferation and cisplatin resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 739-745.

[10] LIU H, ZHU C, XU Z, *et al.* lncRNA PART1 and MIR17HG as Δ Np63 α direct targets regulate tumor progression of cervical squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4129-4141.

[11] CHAO X, FENG X, SHI H, *et al.* MIR17HG polymorphism (rs7318578) is associated with liver cancer risk in the Chinese Han population [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20193312.

[12] FENG J, OUYANG Y, XU D, *et al.* Genetic variants in MIR17HG affect the susceptibility and prognosis of glioma in a Chinese Han population [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 976-984.

[13] TAN F, CHEN J, DU Z, *et al.* MIR17HG: a cancerogenic long-non-coding RNA in different cancers [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(15): 1272-1281.

[14] YUAN G, LIU B, HAN W, *et al.* LncRNA-MIR17HG mediated upregulation of miR-17 and miR-18a promotes colon cancer progression via activating Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(4): 1097-1108.

[15] YAN J, DENG YX, CAI YL, *et al.* LncRNA MIR17HG promotes the proliferation, migration, and invasion of retinoblastoma cells by up-regulating HIF-1 α expression via sponging miR-155-5p [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2022, 38(6): 554-564.

(2024-08-29收稿,2024-09-20修回)