

JAG1 联合 lncRNA lucat1 检测对结直肠癌患者疗效的判定及影响患者生存率的危险因素分析*

董颖¹ 王琳¹

[摘要] 目的:探讨 JAG1 蛋白联合长链非编码 RNA(lncRNA)肺癌相关转录本 1(lucat1)检测对结直肠癌患者疗效的判定及影响患者生存率的危险因素。方法:选取 2013 年 3 月—2016 年 10 月确诊的 120 例结直肠癌患者作为研究对象(观察组),另选取同期健康体检人群 120 例(对照组),运用酶联免疫法和实时荧光定量 PCR 方法分别对 2 组的 JAG1、lncRNA lucat1 水平进行检测,比较不同治疗效果(客观有效组和客观无效组)以及预后(生存组和死亡组)患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平之间的差异,分析不良预后的危险因素。结果:观察组 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于对照组($P < 0.05$);客观有效组 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于客观无效组($P < 0.05$);生存组 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于死亡组($P < 0.05$);患者的年龄、病程、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期均为不良预后的独立危险因素。结论:JAG1 联合 lncRNA lucat1 检测对于结直肠癌患者的疗效的判定以及生存情况具有显著的预测价值。

[关键词] 结直肠癌;JAG1;lncRNA lucat1;生存率;相关性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.04.005

[中图分类号] R735.3 [文献标志码] A

Evaluation of therapeutic effect of JAG1 combined with lncRNA lucat1 in patients with colorectal cancer and analysis of risk factors affecting survival rate

DONG Ying WANG Lin

(Laboratory of Rugao People's Hospital, Rugao, 226500, China)

Corresponding author: WANG Lin, E-mail: fhsuwj@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of JAG1 combined with lncRNA lucat1 on colorectal cancer patients and the risk factors of survival rate. **Methods:** A total of 120 colorectal cancer patients diagnosed in our hospital from March 2013 to October 2016 were selected as the research objects, and 120 healthy people in the same period were selected as the control group. JAG1 and lncRNA lucat1 levels of the two groups were detected respectively, and the differences between JAG1 and lncRNA lucat1 levels of patients with different treatment effects and prognosis were compared, and the risk factors of poor prognosis were analyzed. **Results:** The levels of JAG1 and lncRNA lucat1 in the observation group was significantly lower than those in the control group($P < 0.05$); the levels of JAG1 and lncRNA lucat1 in the objective effective group was significantly lower than those in the objective ineffective group($P < 0.05$); the levels of JAG1 and lncRNA in the survival group was significantly lower than those in the objective ineffective group($P < 0.05$). The level of lncRNA lucat1 was significantly lower than that of the death group. **Conclusion:** The detection of JAG1 combined with lncRNA lucat1 might have a significant predictive value for the efficacy and survival of colorectal cancer patients.

Key words colorectal cancer; JAG1; lncRNA lucat1; survival; correlation

流行病学调查显示,结直肠癌发病率仅次于肺

癌以及乳腺癌,被称为第三大世界恶性肿瘤^[1],每年大约有 70 万人死于结直肠癌。随着人口老龄化的不断加深,结直肠癌的发病率与死亡率呈现显著的升高趋势。结直肠癌的发病较为隐匿,早期症状不典型。患者被诊断为结直肠癌,通常已经达到中

*基金项目:南通市科研计划项目(指导性)(No:WKZD2018029)

¹如皋市人民医院检验科(江苏如皋,226500)
通信作者:王琳, E-mail: fhsuwj@163.com

[18] 裴哲宗,余红岚,费樱,等. 儿童急性淋巴细胞白血病患者外周血 IL-7、TK1、LDH 水平变化的临床意义及其相关性研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(4): 401-403.

[19] 苏学成,王宁玲,刘亢亢. 血清乳酸脱氢酶水平与急性淋巴细胞白血病患者危险度关系的研究[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 474-477.

[20] 刘元军,青胜兰,徐锋,等. 血清 LDH、可溶性 CD44、

SF 在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病诊断中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8): 1137-1141.

[21] 李妮. 网织血小板、C-反应蛋白、降钙素原检测在急性白血病继发感染中的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3): 179-180, 封 3.

(收稿日期:2020-10-23)

晚期,所以对于结肠癌的早期诊断具有重要的意义^[2]。JAG1 蛋白通过对 Notch1 信号通路的显著性激活作用,对于机体的炎症反应具有显著的指示性作用。长链非编码 RNA(longnon-coding RNA, lncRNA)^[3]对于肿瘤细胞的进展具有重要的作用,有研究认为 lncRNA 肺癌相关转录本 1(lucat1)通过对患者的 DNA 甲基化转移酶的稳定性进行抑制性作用,进而显著抑制肿瘤抑制物的产生,进一步促进肿瘤疾病的进展^[4]。本研究通过血清 JAG1 联合 lncRNA lucat1 检测对结直肠癌患者疗效的判定及影响患者生存率的危险因素分析,为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院 2013 年 3 月—2016 年 10 月确诊的 120 例结直肠癌患者作为研究组,其中男 57 例,女 63 例;平均年龄(45.93±7.31)岁;平均体重指数(BMI)(23.18±1.39) kg/m²;临床 TNM 分期:T1~T2 期 61 例,T3~T4 期 59 例;临床 Duke 分期:A 期 39 例,B 期 22 例,C 期 29 例,D 期 30 例;临床分型:肿块型 51 例,溃疡型 38 例,侵袭型 31 例。另选取同期健康体检人群 120 例作为对照组,其中男 57 例,女 63 例;平均年龄(45.01±7.06)岁;BMI(23.61±1.06) kg/m²。2 组患者的一般资料之间的差异无统计学意义(P>0.05)。所有患者均签署知情同意书。

研究组患者纳入标准:①均符合结直肠癌诊断标准^[5];②入院前均未进行肿瘤治疗;③未有肿瘤远处播散。排除标准:①严重心脏、肝、肾功能障碍的患者;②中途放弃治疗或者转院患者。

1.2 研究方法

lncRNA lucat1 检测:患者入组后,分别对 2 组患者治疗前后进行静脉采血 4 ml,以 Trizol 时间进行总 RNA 提取,以 PCR 方法进行扩增,上游引物设定为 5'-TAC ATC TGG CTA CTG GGT GTC GTA TC-3',以及 5'-GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG ACC GAC CAT G-3',下游引物设定为:5'-TCG CAG GGT CCG AGG TAT TC-3',以及:5'-CAG TGC AGG GTC CGA GG-3',以 U6 作为内参基因,使用^{2-△△CT}计算 lncRNA lucat1 水平的相对表达量^[8]。检测试剂由上海吉马制药技术有限公司提供,操作流程严格按照试验流程进行。

JAG1 蛋白水平检测,分别对患者进行静脉采血 4 ml,3500 r/min 离心,取上清液,采用酶联免疫法对患者的血清进行 JAG1 蛋白水平检测,检测试剂由上海罗氏提供,操作流程严格按照说明书进行。

1.3 观察指标

1.3.1 2 组患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较 分别对观察组以及对照组的 JAG1、lncRNA lucat1 水平进行比较。

1.3.2 不同治疗效果患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较 对患者治疗 3 个月后,根据实体瘤疗效的评价标准(RECIST 1.1 版)^[6],患者完成 1 个疗程的治疗。并在 1 个月时对患者进行近期疗效评估,治疗效果分为疾病进展(progressive disease,PD)、疾病稳定(stable disease,SD)、部分缓解(partial remission,PR)、完全缓解(complete remission,CR)。CR:靶病灶消失,且对淋巴结进行病理检查,短直径减少为 10 mm 以下;PR:和基线的病灶直径总和相比,靶病灶的直径之和下降 30%以上;SD:靶病灶的增加程度未达 PD,减小程度亦未达 PR;PD:靶病灶直径之和比治疗后病灶最小直径之和增加 20%以上,且绝对值增大 5 mm 或以上;或出现新的病灶。客观有效率(ORR)=(CR+PR)例数/总例数×100%。比较客观有效患者与客观无效患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平之间的差异。

1.3.3 不同预后患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较 分别对患者开展为期 3 年的随访,终点观察事件为死亡。比较生存组及死亡组患者的 DC1/DC2 和 dNLR 水平之间的差异。

1.3.4 不良预后的单因素分析 分别对患者的性别、年龄、病程、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期之间的差异进行比较。

1.3.5 多因素分析 采用 Logistic 多因素分析对不良预后患者的危险因素进行分析。

1.4 统计学方法

所有数据均使用统计软件 SPSS 16.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验和方差分析,计数资料以率表示,采用 Pearson 检验,对单因素分析有统计学意义的,进一步行 Logistic 回归分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

观察组患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于对照组(P<0.05),见表 1。

表 1 2 组患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

组别	$\bar{x} \pm s$	
	JAG1/ (pg · mL ⁻¹)	lncRNA lucat1 (相对表达量)
观察组(120 例)	198.88±10.31 ¹⁾	2.33±0.39 ¹⁾
对照组(120 例)	94.99±10.36	0.77±0.26

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

2.2 不同治疗效果患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

客观有效组患者 JAG1、lncRNA lucat1 的水平显著低于客观无效组患者($P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同治疗效果患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

组别	$\bar{x} \pm s$	
	JAG1/ (pg · mL ⁻¹)	lncRNA lucat1 (相对表达量)
客观有效组(54 例)	153.33 ± 10.43 ¹⁾	1.55 ± 0.43 ¹⁾
客观无效组(66 例)	236.14 ± 10.29	2.96 ± 0.20

与客观无效组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

生存组患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于死亡组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同预后患者 JAG1、lncRNA lucat1 水平比较

组别	$\bar{x} \pm s$	
	JAG1/ (pg · mL ⁻¹)	lncRNA lucat1 (相对表达量)
生存组(58 例)	143.39 ± 10.56 ¹⁾	2.10 ± 0.37 ¹⁾
死亡组(62 例)	250.79 ± 10.43	2.54 ± 0.23

与死亡组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 不良预后的单因素分析

生存组与死亡组患者的性别之间差异无统计学意义($P > 0.05$),2 组患者的年龄、病程、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期之间的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 多因素分析

通过多因素分析发现,患者的年龄、病程、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期均为不良预后的独立危险因素,见表 5。

表 4 不良预后的单因素分析 例(%)

项目	例数	生存组	死亡组	χ^2	P
性别				0.121	0.291
男	52	28(53.85)	24(46.15)		
女	68	30(44.12)	38(55.88)		
年龄/岁				59.512	0.000
≤50	22	5(22.73)	17(77.27)		
>50~60	46	7(15.22)	39(84.78)		
≥61~71	52	46(88.5)	6(11.5)		
病程/年				4.691	0.030
0~1	54	32(59.26)	22(40.74)		
1~2	66	26(39.39)	40(60.61)		
侵袭深度				8.441	0.004
T1~T2 期	56	35(62.50)	21(37.50)		
T3~T4 期	64	23(35.94)	41(64.06)		
临床分型				42.271	0.000
肿块型	51	10(19.61)	41(80.39)		
溃疡型	38	19(50.00)	19(50.00)		
浸润型	31	29(93.5)	2(6.5)		
DUKE 分期				39.581	0.000
A	39	10(25.64)	29(74.36)		
B	22	11(50.00)	11(50.00)		
C	29	9(31.00)	20(69.00)		
D	30	28(93.30)	2(6.70)		

表 5 多因素分析

因素	β	S. E.	Wald	P	OR	95%CI
年龄	1.018	2.361	1.322	0.001	1.019	0.899~1.926
病程	1.062	3.269	1.333	0.002	1.632	1.331~2.320
侵袭深度	0.369	4.139	1.691	0.000	0.089	0.632~2.065
临床分型	0.305	3.961	1.332	0.000	1.665	0.914~2.064
DUKE 分期	0.412	3.114	1.631	0.000	0.631	0.125~1.994

3 讨论

结肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一^[7],有研究显示,结直肠癌的发病与饮食、结肠息肉、遗传因素、精神状况以及内分泌情况显著相关^[8]。国际流行病学调查显示^[9],结直肠癌患者的发病率呈逐年上升趋势,在疾病进展过程中,与机体的多种分子以及信号通路显著相关。

JAG1 基因主要位于机体的 20p12 染色体中,属于 Notch 配体的一种,在细胞增殖以及分化过程中,主要通过 Notch 信号的显著性刺激作用发挥其

调控效能。但是在 Notch 信号的受体主要包括 4 种^[10],各种受体对于肿瘤细胞的分化作用也不尽相同。而 JAG1 的异常性表达已经在多种肿瘤患者的增殖分化中得到验证,但是对于患者的预后研究较小^[11]。在以往的研究中,JAG1 基因在机体的高表达与肿瘤的疾病进展以及远处播散。有研究显示,JAG1 基因可作为 Notch 受体的重要配体,通过配体以及受体的显著性结合,进一步导致肿瘤细胞内的 Notch 基因片段发生断裂,对于下游基因的转录具有显著的抑制性作用^[12]。而 JAG1 基因

在结直肠癌患者的疾病进展过程中,主要通过 Notch 基因以及 RAS 信号通路的进一步激活^[13],进而在机体中发挥其重要的肿瘤抗凋亡作用,进一步促进肿瘤细胞的增殖,同时,JAG1 基因还可通过对 Smad 家族信号的显著性抑制作用,进一步降低对肿瘤细胞的抑制效应^[14]。JAG1 基因还可通过对 HBX 的显著性激活,进一步对 JAG1 基因发挥放大效应,也在一定程度上促进肿瘤细胞的进展,而在本研究中,观察组患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于对照组($P < 0.05$);客观有效组患者 JAG1、lncRNA lucat1 的水平显著低于客观无效患者($P < 0.05$);生存组患者的 JAG1、lncRNA lucat1 水平显著低于死亡组($P < 0.05$);提示随着患者肿瘤细胞的不断侵袭,JAG1 显著升高。孙建国^[15]通过对结直肠癌患者的 JAG1 水平分析发现,随着结直肠癌患者不良预后风险的显著升高,其 JAG1 水平显著升高,于本研究相互印证。

大量研究显示,lncRNA 基因与肿瘤的进展显著相关,lncRNA lucat1 水平可以通过对 AKT 信号通路的激活,促使患者的 CASPASE 磷酸化失活,抑制肿瘤细胞的凋亡,加重患者的肿瘤细胞浸润,对于患者的治疗具有一定的负面效果。有报道显示,lncRNA lucat1 可以通过对患者肿瘤细胞细胞周期的影响而发挥作用^[16]。而 lncRNA lucat1 在整个作用过程中,可能通过对患者的 lncRNA lucat1 二级结构发挥作用,影响患者的靶基因结合,进而造成患者肿瘤细胞的无序增殖。

另外,通过对结直肠癌患者不良预后的分析中,患者的年龄、病程、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期均为不良预后的独立危险因素,提示在临床治疗中,针对年龄较大、病程较长、侵袭深度、临床分型以及 DUKE 分期较高的患者,及时对患者的治疗措施开展干预,对于患者不良预后的降低具有积极的意义。

综上所述,JAG1 联合 lncRNA lucat1 检测对于结直肠癌患者疗效的判定以及生存情况具有显著的预测价值。

参考文献

- [1] 陶绍能,王莹莹,杨军,等. LncRNA SNHG11 在结直肠癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 实用医学杂志,2020,36(6):792-795.
- [2] 王琳,吴慧丽,肖兴国,等. FOXC1 和 lncRNA FOXCUT 在结直肠癌患者中的表达及其对病情进展的影响[J]. 中国实用医刊,2020,47(1):4-7.
- [3] 邓巧玲,柳家翠,喻明霞,等. 结直肠癌中 LncRNA 介导的内源性竞争性 RNA 调控网络[J]. 西部医学,2020,32(2):166-170.
- [4] 康争春,鄂继福,吕桂芬. 结直肠癌相关长链非编码 RNA 调控信号通路研究进展[J]. 西部医学,2020,32(2):304-307,312.
- [5] 曾理,庄树彤,丁世华,等. 长链非编码 RNA AFAP1-AS1 通过 PTEN/p-AKT 信号通路调控结直肠癌细胞增殖的分子机制研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2020,34(1):11-16.
- [6] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST[J]. 循证医学,2004,4(2):25-30,51.
- [7] 邓颖,朱宇珍,吴科锋,等. IL-6/STAT3 通路介导 lncRNAH19 上调在小鼠溃疡性结肠炎相关结直肠癌发病中的作用[J]. 吉林大学学报(医学版),2020,46(1):20-25.
- [8] 金洋亦泓,杨继元. 长链非编码 RNA 在结直肠癌转移中的研究进展[J]. 癌症进展,2020,18(2):128-132.
- [9] Ribeiro TB, Ribeiro A, Rodrigues LO, et al. U. S. Food and Drug Administration anticancer drug approval trends from 2016 to 2018 for lung, colorectal, breast, and prostate cancer[J]. Int J Technol Assess Health Care,2020,36(1):20-28.
- [10] Galaine J, Turco C, Vauchy C, et al. CD4 T cells target colorectal cancer antigens upregulated by oxaliplatin[J]. Int J Cancer,2019,145(11):3112-3125.
- [11] Sabik LM, Eom KY, Dahman B, et al. The Impact of Massachusetts Health Reform on Colorectal and Breast Cancer Stage at Diagnosis[J]. Med Care,2020,58(2):183-191.
- [12] Wenfu Zhou, Weimin Li. The Application of Laparoscopic B-Ultrasound Microwave Ablation Technology in Liver Metastasis of Colorectal Cancer[J]. Int J Clin Med,2020,11(2):62-69.
- [13] Chim-Kei. Chan, Kind-Leng. Tong, Pooi-Fong. Wong, et al. Deoxyelephantopin induces ROS-mediated autophagy and apoptosis in human colorectal cancer in vitro and in vivo[J]. Asian Pac J Trop Biomed,2020,10(3):120-135.
- [14] Kok DE, Steegenga WT, Smid EJ, et al. Bacterial folate biosynthesis and colorectal cancer risk: more than just a gut feeling[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2020,60(2):244-256.
- [15] 孙建国. JAG1 蛋白表达水平对结直肠癌患者切除术后预后影响的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展,2018,21(8):606-610.
- [16] Wang N, Zeng L, Li Z, et al. Serum miR-663 expression and the diagnostic value in colorectal cancer[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2019,47(1):2650-2653.

(收稿日期:2020-08-07)