

# miR-370在原发性中枢神经系统淋巴瘤的表达和预后意义

吕骏晖 王坤 万英锋 王义荣 宋正飞 牛焕江 李新伟

**[摘要]** 目的 评估miR-370在原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)的表达和预后意义。方法 通过即时聚合酶链锁反应(qRT-PCR)测定62例PCNSL的miR-370的表达水平,并以12例患者的颈部淋巴结组织进行miR-370测定作为对照。并对62例PCNSL患者的临床特征、手术以及治疗方案、生存时间等进行收集和随访。结果 miR-370在PCNSL组织中相对表达比较水平明显低于淋巴结组织,差异有统计学意义( $t=5.11, P<0.05$ )。单一脑叶患者的miR-370表达明显多于多个脑叶患者,差异有统计学意义( $t=7.13, P<0.05$ )。不同性别、年龄、不同的手术方式、治疗方案组间miR-370表达差异无统计学意义( $t$ 分别=2.77、1.81、3.05、2.43,  $P$ 均 $>0.05$ )。年龄、肿瘤位置、手术方案、miR-370的表达水平是影响PCNSL预后的影响因素( $HR$ 分别=0.11、1.95、0.37、0.01,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 miR-370在PCNSL细胞中异常低表达,是一个重要的预后预测因子。此外,年龄、肿瘤位置和手术方案也是影响PCNSL患者预后的重要因素。

**[关键词]** miR-370; 实时定量聚合酶链反应; 原发性中枢神经系统淋巴瘤; 预测因子; 预后

**miR-370 expression in primary central nervous system lymphoma and its relationship with prognosis** LYU Junhui, WANG Kun, WAN Yingfeng, et al. Department of Neurosurgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the expression and prognostic significance of miR-370 in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). **Methods** Immediate polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-370 in 62 cases of PCNSL, and miR-370 was detected in 12 cases of cervical lymph node tissues as control. The clinical features, surgical approach, treatment and median survival time of the patients were followed-up. **Results** The relative expression level of miR-370 in PCNSL tissues was significantly lower than that in lymph node tissues ( $t=5.11, P<0.05$ ). The expression of miR-370 in patients with single lobe was significantly higher than that in patients with multiple lobes ( $t=7.13, P<0.05$ ). There was no significant difference in the expression of miR-370 between the groups of different sex, age, surgery method and treatment plan ( $t=2.77, 1.81, 3.05, 2.43, P>0.05$ ). Age, tumor location, surgical procedure, and the expression of miR-370 were the influencing factors for the prognosis of PCNSL ( $HR=0.11, 1.95, 0.37, 0.01, P<0.05$ ). **Conclusion** The miR-370 is an important prognostic factor with the low expression in PCNSL. In addition, age, tumor location and surgery method are also important factors that were related to the prognosis of PCNSL.

**[Key words]** miR-370; qRT-PCR; primary central nervous system lymphoma; predictor; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.005

基金项目:浙江省自然科学基金(LY14H160025),国家自然科学基金(81402044),浙江省自然科学基金(LY14H160017)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经外科

通讯作者:李新伟;Email:3199025@zju.edu.cn

原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是起源于脑部、软脑膜、脊髓、眼睛的非霍奇金B细胞淋巴瘤,占颅内肿瘤的0.3%~1.5%<sup>[1,2]</sup>。近二三十年采用各种治疗方法均无法明显改善其预后,缓解后复发率高<sup>[3,4]</sup>。研究发现,miR-17、miR-21等miRNA在淋巴瘤中异常表达,但多聚焦于诊断及调控机制探讨,针对PCNSL

miRNAs表达以及预后的研究相对较少。本次研究采用定量实时聚合酶链锁反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)技术检测PCNSL组织中miRNA-370表达情况,评估其与患者预后的关系,探求新的PCNSL预后预测因子。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择1999年1月至2016年12月浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经外科62例PCNSL患者,病理都确诊为弥漫性大B细胞淋巴瘤。62例PCNSL中男性33例、女性29例;年龄29~85岁,平均年龄(63.29±23.14)岁。淋巴瘤部位:23例局限在单一脑叶内(如额叶、颞叶、顶叶、枕叶);18例累及二个或以上脑叶;21例位于小脑、脑干丘脑、下丘脑、脑室等深部结构。34例通过立体定向活检确诊,28例进行了开颅病灶切除手术。术后23例患者接受以大剂量甲氨喋呤为基础的化疗;7例接受了单独全脑放疗(剂量50~60Gy,分25~30次);26例患者同时接受了化疗和放疗;6例未接受进一步的治疗。随访时间从手术确诊到死亡、失访或者截止到2017年6月15日,34例确定死亡,28例发生截尾。

1.2 qRT-PCR 根据TRIzol试剂(由Invitrogen公司生产)说明书的指示从细胞中提取总RNA。取的总RNA用紫外分光光度计(由USA UVPupland生产)测A260。以U6 snRNA作为内参照,通过qRT-PCR测定miR-370的表达水平(反应条件参照qRT-PCR Kit提供的说明书操作),miR-370的相对表达水平用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。本组测定62例PCNSL肿瘤组织miR-370的表达水平,同时取2013~2015年期间12例患者的颈部淋巴结组织进行miR-370测定比较,评估miR-370在淋巴结的表达水平。并对62例PCNSL患者的临床特征、手术以及治疗方案、生存时间等进行收集和随访。

1.3 统计学方法 采用统计软件SPSS 18.0分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。变量间相关分析采用单样本t检验,采用了Cox回归法分析不同变量对生存的影响。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同组织中的miR-370表达比较 本组62例PCNSL的miR-370相对表达水平介于0.02~0.35之间,平均 $0.19\pm 0.09$ ,明显低于12例淋巴结组织 $0.55\pm 0.31$ ,miR-370在PCNSL组织中的表达水平明显下降,差异有统计学意义( $t=5.11, P<0.05$ )。

2.2 不同临床指标的miR-370表达情况比较见表1

表1 不同临床指标的miR-370表达情况比较

指标	n	miR-370
性别		
男	33	0.20 ± 0.11
女	29	0.18 ± 0.09
年龄		
< 65岁	32	0.21 ± 0.10
≥ 65岁	30	0.17 ± 0.09
肿瘤位置		
单一脑叶	23	0.23 ± 0.09
中心区域	21	0.18 ± 0.08
多个脑叶	18	0.14 ± 0.10
手术方案		
立体定向活检	34	0.19 ± 0.09
开颅手术	28	0.19 ± 0.08
治疗方案		
单纯化疗	23	0.18 ± 0.10
单纯放疗	7	0.15 ± 0.11
化放疗联合	26	0.21 ± 0.10
无治疗	6	0.17 ± 0.07

由表1可见,在不同肿瘤位置患者的miR-370表达中,单一脑叶患者的miR-370表达明显多于多个脑叶患者,差异有统计学意义( $t=7.13, P<0.05$ )。不同性别、年龄、不同的手术方式、治疗方案组间miR-370表达比较差异无统计学意义( $t$ 分别=2.77、1.81、3.05、2.43,  $P$ 均 $>0.05$ )。

2.3 影响PCNSL预后的Cox多因素分析见表2

表2 影响PCNSL预后的Cox多因素分析

变量	B	SE	Wald	P	HR	95%CI
年龄	-2.23	0.59	14.10	<0.05	0.11	0.03 ~ 0.35
肿瘤位置	0.67	0.29	5.44	<0.05	1.95	1.11 ~ 3.42
手术方案	-1.00	0.48	4.35	<0.05	0.37	0.14 ~ 0.94
miR-370	-14.94	3.42	19.00	<0.05	0.01	0.00 ~ 0.03

由表2可见,年龄、肿瘤位置、手术方案、miR-370的表达水平是影响PCNSL预后的影响因素( $P$ 均 $<0.05$ )。

### 3 讨论

PCNSL由于临床疗效不理想,近年来日益关注肿瘤相关的分子生物学特征,试图预测和改善预后<sup>[3,5]</sup>。目前已经确认了许多调控的miRNAs在PCNSL的诊断和预测中有着潜在应用价值,但它们的生物学意义仍有待进一步阐明<sup>[5,6]</sup>。miR-370可能是人体正常组织或者肿瘤组织的一个重要调节基因,对维持正常的代谢和肿瘤的发生发展起重要的作用。有作者分析miR-370在神经系统神经细胞、胶质细胞的表达情况<sup>[7]</sup>。然而目前尚无miR-370在PCNSL中表达研究的文献。

本次研究首次检测PCNSL组织中miR-370的表达并分析与PCNSL预后的关系。本次研究结果显示,miR-370在PCNSL组织中相对表达水平明显低于淋巴结组织( $P<0.05$ ),可见PCNSL中的miR-370表达水平明显降低,提示miR-370在PCNSL中表达受抑制。PCNSL的预后因素中,很多作者普遍认为年龄是影响PCNSL预后的重要因素之一<sup>[8,9]</sup>。本次研究结果也显示,年龄、肿瘤部位、手术方案、miR-370的表达水平均与预后明显相关( $P$ 均 $<0.05$ )。有研究显示miR-370在多种肿瘤中表达均下调,并在肿瘤的发生发展中起着抑癌基因的作用,在许多恶性肿瘤如膀胱癌、神经母细胞瘤、急性髓细胞白血病、口腔鳞状上皮细胞癌中表达下调<sup>[8]</sup>。

除了miR-370和年龄之外,肿瘤部位是PCNSL患者的一个独立预后因素,脑中心区域肿瘤包括脑室周围区域、丘脑、基底节、脑干、小脑等与预后不良有关。PCNSL手术目的主要是为了明确病理诊断,立体定向活检普遍被接受,手术方式不影响预后<sup>[10,11]</sup>,但本次研究结果却非如此,开颅手术可能提高预后,临床上对于局限于单一脑叶的单个病灶,手术全切有利于提高治疗效果。

综上所述,miR-370在PCNSL细胞中异常低表达与其不良预后相关,miR-370是一个重要的预后预测因子。此外,年龄、肿瘤位置也与PCNSL患者预后有明显相关性。本次研究结果为将来以miR-370作为生物靶点,探寻新的PCNSL预后干预因素提供了基础和可能性,但本次研究不足之处在于本次研究为回顾性研究,在临床上,患者年龄、肿瘤位

置、术前状态等这些因素也明显影响了病人选择接受更多或更少的侵入性检查和治疗,如手术方式、放化疗组合和剂量等,进而对预后产生影响。另外,由于部分病例资料不完整,入选病例数少也将影响统计分析的结果。仍需进一步研究论证。

### 参考文献

- 1 Sinicrope K, Batchelor T. Primary central nervous system Lymphoma[J]. *Neurol Clin*, 2018, 36(3): 517-532.
- 2 Laghari AA, Ahmed SI, Jabbar A, et al. Treatment options for primary CNS lymphoma[J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(3): 499-500.
- 3 Schaff LR, Grommes C. Updates on primary central nervous system lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(2): 11.
- 4 Korfel A, Schlegel U. Primary CNS lymphoma. Progress in the diagnostics and therapy[J]. *Nervenarzt*, 2015, 86(6): 710-712, 714-715.
- 5 Yu X, Li Z, Shen J, et al. Role of microRNAs in primary central nervous system lymphomas[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(2): 147-153.
- 6 Robertus JL, Harms G, Blokzijl T, et al. Specific expression of miR-17-5p and miR-127 in testicular and central nervous system diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(4): 547-555.
- 7 Lu M, Wang Y, Zhou S, et al. MicroRNA-370 suppresses the progression and proliferation of human astrocytoma and glioblastoma by negatively regulating beta-catenin and causing activation of FOXO3a[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1093-1098.
- 8 Du CY, Yang RY, Li C, et al. Clinicopathological features of primary central nervous system lymphoma and their influence on prognosis of disease[J]. *J Experimental Hematol*, 2016, 24(6): 1776-1781.
- 9 Liu HL, Liu T, Ma C, et al. Clinical characteristics and prognosis of 20 cases of primary central nervous system lymphoma[J]. *J Experimental Hematol*, 2015, 23(1): 111-118.
- 10 Lukas RV, Stupp R, Gondi V, et al. Primary central nervous system lymphoma-part 1: epidemiology, diagnosis, staging, and prognosis[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2018, 32(1): 17-22.
- 11 Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European association for Neuro-Oncology[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): e322-332.

(收稿日期 2018-07-14)

(本文编辑 蔡华波)