中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年10月　第28卷　第10期　Oct. 2025 Vol. 28 No. 10

miR-217、miR-4286表达与胃癌合并幽门螺杆菌感染的关系及对预后的预测价值

曹青　孟磊　何晓晴　范晓烨　聂红峰

邢台医学高等专科学校第一附属医院(邢台市肿瘤医院)　胃肠外二科　(河北　邢台　054001)

【摘要】目的:探讨胃癌组织中miR-217、miR-4286的表达水平与胃癌合并幽门螺杆菌(HP)感染的关系及对预后的预测价值。**方法:**选取2021年1月至2023年2月邢台医学高等专科学校第一附属医院收治的225例胃癌根治术患者,根据是否合并HP感染分为HP+组、HP-组。采用实时荧光定量PCR检测胃癌组织中miR-217、miR-4286表达水平,Spearman相关性分析法评估miR-217、miR-4286表达水平与胃癌患者合并HP感染的关系。采用定期门诊复查的方式进行为期2年的随访,将随访期间复发或全因死亡的胃癌患者纳入预后不良组,其余纳入预后良好组。单因素、多因素Logistic回归分析法筛选胃癌预后影响因素,ROC曲线评估miR-217、miR-4286表达水平对胃癌预后的预测价值。**结果:**与HP-组比较,HP+组miR-217、miR-4286表达均上调($P<0.05$),且miR-217、miR-4286表达水平与胃癌合并HP感染均呈正相关(r=0.652、0.485,P均<0.05)。与预后良好组比较,预后不良组TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、HP感染比例较高,miR-217、miR-4286表达均上调,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,TNM分期Ⅲ期(OR=1.425)、淋巴结转移(OR=1.548)、HP感染(OR=1.465)、miR-217高表达(OR=1.608)、miR-4286高表达(OR=1.544)是胃癌预后不良的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,胃癌组织miR-217、miR-4286联合预测胃癌预后的AUC高于miR-217、miR-4286单独预测(Z=6.527、7.025,P均<0.05)。**结论:**胃癌组织中miR-217、miR-4286表达水平与HP感染密切相关,且二者联合预测胃癌预后的效能良好。

【关键词】胃肿瘤•miR-217•miR-4286•幽门螺杆菌•根治术•预后
【中图分类号】R735.2
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.10.005
【文章编号】1009-9905(2025)10-0784-05

Relationship between miR-217 and miR-4286 expression and HP infection in gastric cancer patients and their prognostic value after radical gastric cancer Surgery

CAO Qing, MENG Lei, HE Xiao-qing, FAN Xiao-ye, NIE Hong-feng

Second Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Xingtai Medical College (Xingtai Cancer Hospital) (Xingtai 054001, China)

[基金项目]邢台市重点研发计划自筹项目(2024ZC286)
[通信作者]聂红峰,E-mail:qhzpds@163.com

【ABSTRACT】**Objective:** To explore the relationship between the expressions of miR-217 and miR-4286 in gastric cancer tissues and gastric cancer complicated with *Helicobacter pylori*(HP) infection, as well as their predictive value for prognosis. **Methods:** A total of 225 patients who underwent radical gastrectomy for gastric cancer in the First Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from January 2021 to February 2023 were selected and divided into the HP+ group and the HP- group according to whether they were complicated with HP infection. The expressions of miR-217 and miR-4286 in gastric cancer tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the relationship between the expressions of miR-217 and miR-4286 and HP infection in patients with gastric cancer was evaluated by Spearman correlation analysis. Regular outpatient reexaminations were conducted for a 2-year follow-up. Gastric cancer patients with recurrence or all-cause death during the follow-up period were included in the poor prognosis group, and the rest were included in the good prognosis group. Univariate and multivariate Logistic regression analysis methods were used to screen the influencing factors of gastric cancer prognosis, the ROC curve was used to evaluate the predictive value of miR-217 and miR-4286 expressions for the prognosis of gastric cancer. **Results:** Compared with the HP-group, the expressions of miR-217 and miR-4286 in the HP+ group were up-regulated($P<0.05$), and the expressions of miR-217 and miR-4286 were positively correlated with gastric cancer patients with HP infection($r=0.652$, 0.485, $P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the proportion of TNM stage III, lymph node metastasis and HP infection in the poor prognosis group was higher, and the expressions of miR-217 and miR-4286 were up-regulated, with statistical significance($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that TNM stage III($OR=1.425$), lymph node metastasis($OR=1.548$), HP infection($OR=1.465$), high expression of miR-217($OR=1.608$), and high expression of miR-4286($OR=1.544$) are the influencing factors for poor prognosis of gastric cancer($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of the combined prediction of miR-217 and miR-4286 in gastric cancer tissues for poor prognosis in patients with gastric cancer was 0.922, which was higher than that of miR-217(0.817) and miR-4286(0.806) alone($Z=6.527$, 7.025; both $P<0.05$). **Conclusion:** The expressions of miR-217 and miR-4286 in gastric cancer tissues are closely related to HP infection in gastric cancer patients, and the combination of Mir-217 and Mir-4286 is effective in predicting the poor prognosis after radical gastritis.

【KEY WORDS】Gastric neoplasms•miR-217•miR-4286•*Helicobacter pylori*•Radical gastrectomy•Prognosis

数据显示，全球范围内胃癌每年新发病约108.9万例，死亡约76.9万例，其中中国胃癌发病率显著高于其他国家[1-2]。在胃癌众多危险因素中，幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，HP）感染是公认的可干预风险因素[3]。HP感染能够引发胃黏膜慢性炎症，诱导一系列基因、分子水平改变，促使正常胃黏膜上皮细胞逐步向癌细胞转化[4-5]。在此过程中，微小核糖核酸（micro ribonucleic acid，miRNA）发挥不可或缺的作用。研究表明，HP感染可影响老年胃癌患者肿瘤组织中miR-217的表达水平，且miR-217表达水平与患者预后密切相关[6]；而胃癌组织中miR-4286的表达水平亦显著高于癌旁组织，可能通过调控细胞周期及细胞凋亡相关基因影响胃癌的恶性表型[7]。本研究探讨胃癌组织中miR-217、miR-4286的表达水平与HP感染的关系及其对胃癌预后的预测价值，以期为胃癌的个体化治疗及预后评估提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年2月于邢台医学高等专科学校第一附属医院接受根治术的225例胃癌患者。纳入标准：（1）符合胃癌相关诊断标准[8]，且术后经病理组织学确诊；（2）TNM分期Ⅰ~Ⅲ期；（3）行胃癌根治术，且术前接受^{14}C-尿素呼气试验；（4）年龄＞18周岁，依从性良好；（5）签署研究相关知情同意书。排除标准：（1）既往有胃肠道手术史或其他癌症相关治疗史；（2）合并其他恶性肿瘤、急性感染、功能性器官严重病变等；（3）合并免疫系统疾病、血液系统疾病或严重过敏体质；（4）合并精神疾病、视听障碍、语言障碍等可能影响认知功能的疾病。本研究通过医院伦理委员会审批（批件文号：2024ZC286）。

1.2 方法

1.2.1 分组 根据^{14}C-尿素呼气试验结果进行分组。将^{14}C含量＞100 dpm/mmol CO_2的胃癌患者纳入HP+组（$n=140$），其余患者纳入HP-组（$n=85$）。

1.2.2 胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平的检测 收集术中切除的胃癌组织，液氮研磨获取组织匀浆。TRIzol法提取总RNA，并以其为模板使用反

转录试剂盒合成cDNA。以cDNA为模板，U6为内参，采用实时荧光定量PCR（qRT-PCR）检测miR-217、miR-4286的Ct值，$2^{-\Delta\Delta Ct}$计算miR-217、miR-4286表达水平。qRT-PCR反应体系：2×miRNA SYBR Mastermix 10 μL，cDNA 1 μL，U6、目标基因上下游引物各0.5 μL，双蒸水加至20 μL。反应程序：95 ℃预变性2 min，95 ℃ 10 s，57 ℃ 30 s，72 ℃ 15 s，40个循环。引物序列：U6上游引物：5'-TAACCCGACAGATGTGAA-3'，U6下游引物：5'-ATTCACTTTAATAACGCT-3'；miR-217上游引物：5'-CCATTATAAGACCTGTGA-3'，miR-217下游引物：5'-ATTAAACTTACACGAGGA-3'；miR-4286上游引物：5'-TAACTGAGACTGGCACTC-3'，miR-4286下游引物：5'-GGAATTTTCGGGAGATAG-3'。

1.2.3　预后评估　术后每3个月进行1次门诊复查，随访截至2025年2月。随访期间复发或全因死亡的患者纳入预后不良组（n=72），其余纳入预后良好组（n=153）。

1.3　统计学分析　所获数据应用SPSS 26.0进行统计学分析。符合正态分布或近似正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$描述，两组间比较采用独立样本t检验；计数资料以例（%）描述，两组间比较采用χ^2检验；胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平与胃癌患者合并HP感染的关系采用Spearman相关性分析；多因素Logistic回归分析法筛选胃癌预后影响因素；ROC曲线评估预测效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　HP+组、HP-组患者基线资料比较　HP+组、HP-组患者性别、年龄、BMI等基线资料比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。见表1。

表1　HP+组、HP-组患者基线资料比较

组别	例数	性别（男/女）	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	有吸烟饮酒史[例（%）]
HP+组	140	82/58	55.00±10.00	23.50±1.70	80（57.14）
HP-组	85	52/33	54.40±10.10	23.20±1.62	47（55.29）
t/χ^2值		0.149	0.435	1.306	0.074
P值		0.699	0.664	0.193	0.786

2.2　HP+组、HP-组患者胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平比较　与HP-组比较，HP+组miR-217、miR-4286表达均上调，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表2。

2.3　胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平与胃癌患者合并HP感染的关系　Spearman相关性分析结果显示，胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平与胃癌患者合并HP感染均呈正相关（r=0.652、0.485，P均<0.05）。见图1。

表2　HP+组、HP-组患者胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	miR-217	miR-4286
HP+组	140	2.20±0.45	1.55±0.20
HP-组	85	1.26±0.22	1.32±0.17
t值		17.986	8.838
P值		<0.001	<0.001

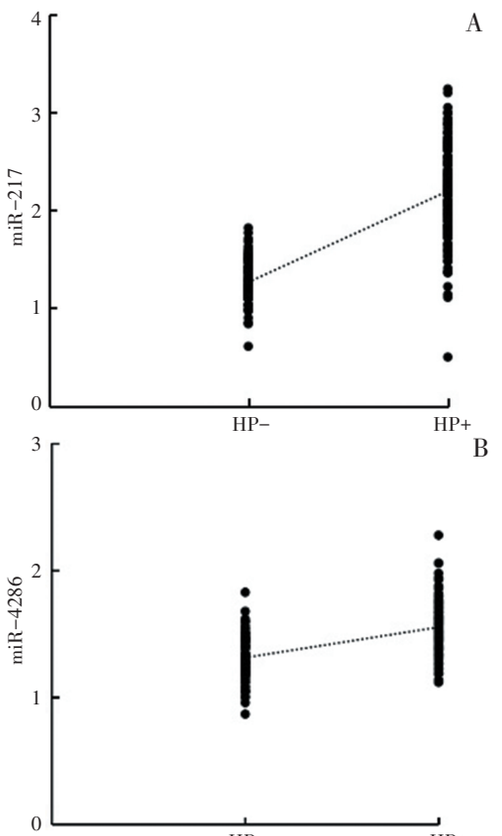


图1　胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平与胃癌患者合并HP感染的关系

A：miR-217表达与HP感染的关系；B：miR-4286表达与HP感染的关系

2.4　预后不良组、预后良好组基线资料、临床病理特征及胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平比较　与预后良好组相比，预后不良组TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移、HP感染比例较高，miR-217、miR-4286表达均上调，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表3。

2.5　多因素Logistic回归分析胃癌预后的影响因素　将预后良好组和预后不良组存在统计学差异的指标（TNM分期、淋巴结转移、HP感染、miR-217、miR-4286）作为自变量，预后情况作为因变量（预后不良=1，预后良好=0），采用向后逐步回归法构建多因素Logistic回归分析模型。结果显示，TNM分期

表3　预后不良组、预后良好组基线资料、临床病理特征及胃癌组织miR-217、miR-4286表达水平比较

指标	预后不良组（n=72）	预后良好组（n=153）	χ^2/t值	P值
性别[例(%)]				
男	46(63.89)	88(57.52)	0.825	0.364
女	26(36.11)	65(42.48)		
年龄[例(%)]				
≥60岁	45(62.50)	82(53.59)	1.579	0.209
<60岁	27(37.50)	71(46.41)		
BMI($\bar{x}\pm s$，kg/m^2)	23.50±1.50	23.33±1.42	0.823	0.412
吸烟饮酒史[例(%)]				
有	45(62.50)	82(53.59)	1.579	0.209
无	27(37.50)	71(46.41)		
组织学亚型[例(%)]				
中间型	12(16.67)	23(15.03)	0.100	0.752
弥漫型	60(83.33)	130(84.97)		
分化程度[例(%)]				
低分化	38(52.78)	76(49.67)	0.189	0.664
中/高分化	34(0.189)	77(0.664)		
TNM分期[例(%)]				
Ⅰ/Ⅱ期	39(54.17)	116(75.82)	10.708	<0.001
Ⅲ期	33(45.83)	37(24.18)		
肿瘤直径[例(%)]				
≥5 cm	30(41.67)	55(35.95)	0.681	0.409
<5 cm	42(58.33)	98(64.05)		
淋巴结转移[例(%)]	42(58.33)	50(32.68)	13.331	<0.001
HP感染[例(%)]	56(77.78)	84(54.90)	10.900	<0.001
miR-217($\bar{x}\pm s$)	2.35±0.40	1.61±0.28	16.027	<0.001
miR-4286($\bar{x}\pm s$)	1.65±0.18	1.38±0.12	13.315	<0.001

Ⅲ期（OR=1.425）、淋巴结转移（OR=1.548）、HP感染（OR=1.465）、miR-217高表达（OR=1.608）、miR-4286高表达（OR=1.544）是胃癌预后不良的影响因素（P<0.05）。见表4。

表4　胃癌预后影响因素的多因素Logistic回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TNM分期Ⅲ期	0.665	0.341	5.313	0.000	1.425	1.024~2.457
淋巴结转移	0.681	0.388	5.642	0.000	1.548	1.016~2.564
HP感染	0.662	0.349	5.328	0.000	1.465	1.002~2.558
miR-217高表达	0.702	0.426	5.895	0.000	1.608	1.058~2.474
miR-4286高表达	0.689	0.394	5.675	0.000	1.544	1.063~2.585

2.6　miR-217、miR-4286表达水平预测胃癌预后的效能　ROC曲线显示，胃癌组织miR-217、miR-4286联合预测胃癌预后的效能（AUC=0.922）高于miR-217（AUC=0.817）、miR-4286（AUC=0.806）单独预测的效能（Z=6.527、7.025，P均<0.05）。见图2。

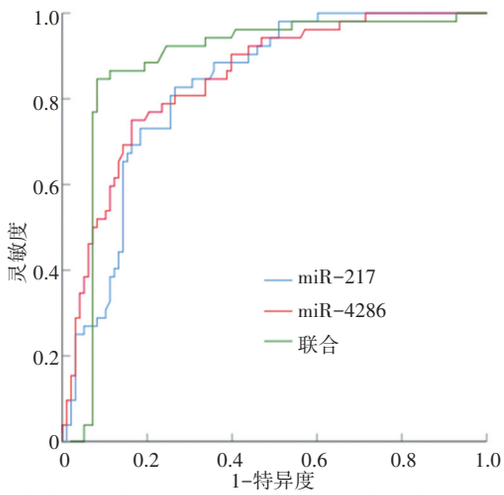


图2　胃癌组织中miR-217、miR-4286表达水平预测胃癌预后的ROC曲线图

3　讨论

胃癌的发生发展可受到多种因素影响。HP可在胃窦小凹部位稳定寄居并大量繁殖，刺激胃黏膜分泌大量炎症因子，促使淋巴细胞、中性粒细胞浸润，诱发慢性炎症、胃黏膜萎缩以及肠上皮化生、不典型增生等[9-10]，是导致胃癌发生的重要危险因素。

miRNA在肿瘤发生、发展、转移过程中发挥重要作用。细胞实验发现，miR-217可靶向CDH1而促进胃癌细胞过度增殖，还参与内源性竞争RNA调控途径介导其他非编码RNA的间接调控机制[11]。ZANG等[12]发现，miR-217可直接靶向PTPN14，抑制胃癌细胞上皮-间充质转化而发挥抑癌基因的作用。本研究结果显示，与HP-组比较，HP+组miR-217表达明显上调，且miR-217高表达与胃癌患者HP感染及预后不良密切相关，提示miR-217可能具有潜在的肿瘤调控作用。HP感染可引发胃黏膜慢性炎症反应，产生的大量细胞因子、趋化因子可能通过激活NF-κB信号通路调控miR-217基因的转录，促使miR-217表达上调。现有研究提示，高表达的miR-217可通过特异性结合抑癌基因PTEN的mRNA，抑制其翻译过程，降低PTEN蛋白表达水平；而PTEN表达下调可减弱其对PI3K-AKT信号通路的负向调控作用，促进细胞增殖与生存[13]。这可能是HP感染驱动胃黏膜病变进展的机制之一。因此，对于合并HP感染且miR-217高表达的胃癌患者，术后应积极辅助治疗，并加强随访监测，以改善预后。

miR-4286在胃癌、肺癌等多种癌症中发挥促癌作用。动物实验证实，敲低miR-4286能够靶向调控Runx3，介导胃癌细胞G_1周期阻滞，促进细胞凋亡[14]。MACDONAGH等[15]发现，人肺癌细胞系和肺

癌组织中 miR-4286 呈高表达，抑制 miR-4286 可靶向上调 FOXO4，从而抑制癌细胞的增殖、迁移、侵袭。本研究结果显示，HP+组患者胃癌组织中 miR-4286 表达水平明显高于 HP-组，且其表达水平与 HP 感染呈正相关。miR-4286 表达上调是胃黏膜细胞在 HP 感染后产生的一种内源性防御反应，间接抑制与 HP 定植相关的细菌受体或宿主因子表达，从而在一定程度上限制 HP 在胃黏膜的附着与感染扩散[16]。另一方面，HP 自身携带的细胞毒素相关基因 A 可通过一系列磷酸化修饰激活下游信号分子，破坏胃黏膜细胞内正常的基因表达网络，并可能直接作用于 miR-4286 的转录及转录后加工环节，促使 miR-4286 表达上调[17-18]。本研究结果显示，miR-4286 高表达亦与胃癌患者预后不良密切相关。miR-4286 高表达可能与 miR-217 高表达影响胃癌预后的机制类似，推测通过调控细胞增殖、凋亡及影响免疫微环境，导致胃癌更易复发、进展。本研究通过多因素 Logistic 回归分析进一步证实，TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、HP 感染以及 miR-217 和 miR-4286 的高表达均是胃癌患者预后不良的独立危险因素，但 miR-217、miR-4286 联合预测胃癌患者预后的效能（AUC=0.922）高于 miR-217（AUC=0.817）、miR-4286（AUC=0.806）单独预测的效能，有望为临床构建胃癌根治术患者预后模型提供依据。

综上所述，胃癌组织中 miR-217、miR-4286 表达水平与 HP 感染密切相关，且二者联合预测胃癌预后效能良好。但本研究亦存在一定局限性：作为单中心试验，可能存在一定选择偏倚；随访时间为 2 年，对于评估胃癌患者长期预后可能不够充分。未来研究可扩大样本量、延长随访时间，以提高研究结果外推性，为临床治疗提供更精确的循证依据。

参　考　文　献

[1] YASUDA T,WANG YA.Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development[J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 627-642. DOI: 10.1016/j. trecan.2024.03.008.

[2] 田文集，韩梦宇，马增慧，等.构建双硫死亡相关长链非编码 RNA 模型预测胃癌患者预后及免疫相关分析[J].兰州大学学报（医学版），2024，50（8）：31-39. DOI: 10.13885/j. issn. 1000-2812.2024.08.005.

[3] GAN C, WU X, SHEN Y, et al. Helicobacter pylori Infection as a predictor of treatment outcomes of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Dig Dis, 2023, 41(4): 553-564. DOI:10.1159/000529493.

[4] HOFT SG, BRENNAN M, CARRERO JA, et al. Unveiling cancer-related metaplastic cells in both helicobacter pylori infection and autoimmune gastritis[J]. Gastroenterology, 2025, 168(1): 53-67. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.08.032.

[5] 郭思琪，马秀珍，崔文婷，等.Hp 感染及不同毒力抗体分型在上消化道疾病中的表达差异研究[J].兰州大学学报（医学版），2025，51（5）：16-23. DOI:10.13885/j.issn.1000-2812.2025.05.003.

[6] 唐为志，陈浩，郑多安.幽门螺杆菌感染对老年胃癌病理组织 miR-217 表达水平的影响[J].国际老年医学杂志，2023，44（4）：445-448. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2023.04.012.

[7] 吕鹏飞，宋晓静，袁得峰，等.胃癌组织中 miR-155-5p、miR-4286 表达与胃癌合并 Hp 感染患者临床特征及其预后的关系[J].中国病原生物学杂志，2024，19（12）：1506-1510. DOI: 10.13350/j.cjpb.241224.

[8] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组.胃癌早诊早治中国专家共识（2023 版）[J].中华消化外科杂志，2024，23（1）：23-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20231207-00239.

[9] SHIRANI M, PAKZAD R, HADDADI MH, et al. The global prevalence of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 543. DOI:10.1186/s12879-023-08504-5.

[10] LIM NR, CHUNG WC. Helicobacter pylori-associated chronic atrophic gastritis and progression of gastric carcinogenesis[J]. Korean J Gastroenterol, 2023, 82(4): 171-179. DOI:10.4166/kjg.2023.097.

[11] WANG Y, ZHANG J, SHI H, et al. M2 tumor-associated macrophages-derived exosomal malat1 promotes glycolysis and gastric cancer progression[J]. Adv Sci(Weinh), 2024, 11(24): 2309298. DOI:10.1002/advs.202309298.

[12] ZANG X, WANG R, WANG Z, et al. Exosomal circ50547 as a potential marker and promotor of gastric cancer progression via miR-217/HNF1B axis[J]. Transl Oncol, 2024, 45(1): 101969. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101969.

[13] DU Y, DING Y, SHI T, et al. Long noncoding RNA GAS5 attenuates cigarette smoke-induced airway remodeling by regulating miR-217-5p/PTEN axis[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2022, 54(7): 931-939. DOI:10.3724/abbs.2022074.

[14] DIVINCENZO MJ, SCHWARZ E, REN C, et al. Expression patterns of micrornas and associated target genes in ulcerated primary cutaneous melanoma[J]. J Invest Dermatol, 2023, 143(4): 630-638. DOI: 10.1016/j.jid.2022.09.654.

[15] MACDONAGH L, GALLAGHER MF, FFRENCH B, et al. MicroRNA expression profiling and biomarker validation in treatment-naïve and drug resistant non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(4): 1773-1791. DOI:10.21037/tlcr-20-959.

[16] ESPINOSA-SÁNCHEZ A, MONTAÑO-ESTRADA LF, RENDÓN-HUERTA EP, et al. Hibiscus sabdariffa as a novel alternative strategy against helicobacter pylori infection development to gastric cancer[J]. J Med Food, 2024, 27(12): 1158-1167. DOI: 10.1089/jmf.2024.0130.

[17] ALTMEYER L, BAUMER K, HALL D. Differentiation of five forensically relevant body fluids using a small set of microRNA markers [J]. Electrophoresis, 2024, 45(19-20): 1785-1795. DOI: 10.1002/elps.202400089.

[18] POOSARI A, NUTRAVONG T, NAMWAT W, et al. Relationship between helicobacter pylori infection and the risk of esophageal cancer in thailand[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(3): 1073-1080. DOI:10.31557/APJCP.2023.24.3.1073.

（收稿日期：2025-05-14）