

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.05.010

✦ 临床医学研究 ✦

SIRT2、miR-28-5p 表达对胆管癌根治术患者预后的预测价值

王若帆¹, 谢梦忆², 龚程¹, 刘袁君¹

(1. 遂宁市中心医院肝胆外科, 四川 遂宁 629000; 2. 川北医学院附属医院肝胆外科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探究胆管癌组织沉默信息调节因子 2(SIRT2)、微小 RNA-28-5p(miR-28-5p)表达水平对根治性切除术预后的预测价值。**方法:** 前瞻性选取行根治性切除术治疗的 280 例胆管癌患者为研究对象,按照 7:3 比例分为训练集($n=196$)和验证集($n=84$),比较训练集和验证集一般资料及预后情况。所有患者术后均随访 2 年,统计预后情况,根据预后情况将训练集分为预后不良组($n=81$)和预后良好组($n=115$),比较两组患者一般资料、癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平,采用 Logistic 回归分析胆管癌患者预后不良的影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测胆管癌患者预后不良的价值,基于 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 构建列线图模型,分析列线图模型的预测价值,并在验证集中进行内部验证。**结果:** 训练集患者癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平高于癌旁正常组织($P<0.05$),癌组织 miR-28-5p 表达水平低于癌旁正常组织($P<0.05$);预后不良组 Child-Pugh 分级 B 级、肿瘤最大径 >4 cm、淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期 III~IV 期、年龄校正的 Charlson 合并症指数(ACCI) >4 、糖类抗原 19-9(CA19-9) >40 kU/L、癌胚抗原(CEA) >5 $\mu\text{g/L}$ 者占比及癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平均高于预后良好组($P<0.05$),R0 切除、术后化疗者占比及癌组织 miR-28-5p 表达水平均低于预后良好组($P<0.05$);淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期 III~IV 期、ACCI >4 、癌组织 SIRT2 mRNA 均为胆管癌患者预后不良的独立危险因素,R0 切除、术后化疗、癌组织 miR-28-5p 为独立保护因素($P<0.05$);癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测胆管癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.819、0.807($P<0.05$);列线图模型在训练集和验证集中预测胆管癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.942、0.921,具有较高预测效能,且预测结果与实际结果具有较高一致性及拟合度。**结论:** 胆管癌患者癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平可作为根治性切除术预后不良的预测因子,基于癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 构建列线图模型可为临床识别预后不良高风险患者提供可靠临床依据。

【关键词】 胆管癌;沉默信息调节因子 2;微小 RNA-28-5p;根治性切除术;预后;列线图

【中图分类号】 R735.8 **【文献标志码】** A

Value of SIRT2 and miR-28-5p expression levels in cholangiocarcinoma tissues in predicting the prognosis of radical resection

WANG Ruo-fan¹, XIE Meng-yi², GONG Cheng¹, LIU Yuan-jun¹

(Department of Hepatobiliary Surgery, 1. Suining Central Hospital, Suining 629000; 2. Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the predictive value of silent information regulator 2 (SIRT2) and microRNA-28-5p (miR-28-5p) expression levels in cholangiocarcinoma tissues on the prognosis of radical resection. **Methods:** A total of 280 patients with cholangiocarcinoma who underwent radical resection were prospectively selected and divided into training set ($n=196$) and validation set ($n=84$) according to the ratio of 7:3. The general data and prognosis of training set and validation set were compared. All patients were followed up for 2 years after operation, and the prognosis was statistically analyzed. According to the prognosis, the training set was divided into poor prognosis group ($n=81$) and good prognosis group ($n=115$). The general data, expression levels of SIRT2 mRNA and miR-28-5p in cancer tissues were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with cholangiocarcinoma. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of SIRT2 mRNA and miR-28-5p in predicting poor prognosis in patients with cholangiocarcinoma. Based on SIRT2 mRNA and miR-28-5p, a nomogram model was constructed to analyze the predictive value of the nomogram model, and internal validation was performed in the validation set. **Results:** In the

基金项目: 四川省卫生健康委员会科技项目(23LCYJ002)

作者简介: 王若帆(1992-),男,硕士研究生。E-mail:626248870@qq.com

通讯作者: 刘袁君。E-mail:lyjdoctor@sina.com

training set, the expression level of SIRT2 mRNA in cancer tissues was higher than that in normal tissues adjacent to the cancer, while the expression level of miR-28-5p in cancer tissues was lower than that in normal tissues adjacent to the cancer ($P < 0.05$). The proportion of Child-Pugh B classification, tumor maximum diameter > 4 cm, lymph node metastasis, moderate to poor tissue differentiation, TNM stage III-IV, age-adjusted Charlson comorbidity index (ACCI) > 4 , carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) > 40 kU/L, and carcinoembryonic antigen (CEA) > 5 $\mu\text{g/L}$, as well as the expression level of SIRT2 mRNA in cancer tissue of patients in poor prognosis group, were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The proportion of patients undergoing R0 resection and postoperative chemotherapy, as well as the expression level of miR-28-5p in cancer tissue, were lower than those in the group with good prognosis ($P < 0.05$). Lymph node metastasis, moderate to poor tissue differentiation, TNM stage III-IV, ACCI > 4 , and SIRT2 mRNA expression in cancer tissue were independent risk factors for poor prognosis in patients with cholangiocarcinoma. R0 resection, postoperative chemotherapy, and miR-28-5p expression in cancer tissue were independent protective factors ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for predicting poor prognosis in patients with cholangiocarcinoma using SIRT2 mRNA and miR-28-5p in cancer tissue was 0.819 and 0.807, respectively ($P < 0.05$). The AUCs for predicting poor prognosis in patients with cholangiocarcinoma using the nomogram model in the training set and validation set were 0.942 and 0.921, respectively, indicating high predictive performance and high consistency and fit between predicted and actual outcomes. **Conclusion:** The expression levels of SIRT2 mRNA and miR-28-5p in cancer tissues of patients with cholangiocarcinoma can be used as predictors of poor prognosis after radical resection. The nomogram model based on SIRT2 mRNA and miR-28-5p in cancer tissues can provide reliable clinical basis for clinical identification of patients with high risk of poor prognosis.

【Key words】 Cholangiocarcinoma; Silent information regulator 2; MicroRNA-28-5p; Radical resection; Prognosis; Nomogram

胆管癌是起源于胆道的恶性肿瘤,其全球发病率和死亡率逐渐升高,与西方国家相比,亚洲国家的胆管癌发病率和死亡率更高^[1]。根治性切除术是临床治疗胆管癌的首选方法,也是唯一潜在的治愈性治疗方法,20%~30%的患者适合切除治疗^[2-3]。但胆管癌恶性程度高,根治性切除术后仍有较高复发风险,术后5年复发率高达60%~70%,5年生存率仅为30%左右^[4]。因此,需要不断优化预后评估指标以对接受根治性切除术治疗的胆管癌患者进行风险分层管理。近年来,多项研究^[5-6]分析了胆管癌患者根治性切除术预后的相关因素,为临床评估此类患者预后提供了重要参考。但仍缺乏早期对胆管癌患者预后进行精确预测的可靠生物学指标^[7]。沉默信息调节因子2(silent information regulator factor 2 related enzyme 2, SIRT2)是SIRTs家族重要成员,能通过催化细胞外蛋白脱乙酰化促进肺癌细胞转移,是癌症靶向治疗的潜在生物学指标^[8-9]。微小RNA-28-5p(microRNA-28-5p, miR-28-5p)在多种癌症的增殖、转移、浸润及凋亡过程中具有重要作用,对癌症预后的早期评估具有潜在效用^[10]。研究^[11-12]显示,SIRT2高表达通过影响脂肪酸代谢、氨基酸代谢等多种代谢相关信号通路参与胆管癌细胞增殖、侵袭,miR-28-5p的高表达被证实能抑制胆管癌细胞的增殖、迁移和侵袭,二者均参与胆管癌的发生发展。但SIRT2、miR-28-5p与胆管癌预后的关系尚未明确。因此,本研究拟分析胆管癌组织SIRT2、miR-28-5p表达水平预测根治性切除术预后的价值,旨在为临床提供新的监测指标和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究按照多中心前瞻性研究设计,选取2019年1月至2023年1月遂宁市中心医院和川北医学院附属医院行根治性切除术治疗的胆管癌患者为研究对象。纳入标准:(1)符合胆管癌诊断标准^[13],并经病理诊断确诊;(2)均行根治性切除术治疗,术前未行抗肿瘤治疗;(3)认知功能正常,可正常沟通交流;(4)临床资料完整;(5)Child-Pugh分级^[14]A级或B级。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)肿瘤发生远处转移;(3)严重心脑血管疾病、肺肾功能障碍;(4)血液系统疾病;(5)围术期死亡;(6)既往肝切除史。本研究通过医院伦理委员会审批,患者已签署知情同意书。剔除标准:(1)随访期间失访;(2)主动退出研究;(3)其他原因引起的死亡。本研究共纳入290例符合纳入、排除标准的胆管癌患者,术后随访期间失访10例(剔除),最终纳入280例(遂宁市中心医院148例,川北医学院附属医院132例)患者,按照7:3比例分为训练集($n=196$)和验证集($n=84$)。

1.2 一般资料收集及检测方法

(1)一般资料收集:通过查询病例收集所有患者一般资料,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史,高血压、糖尿病、Child-Pugh分级、胆管结石,肿瘤位置、肿瘤最大径、多发肿瘤,脉管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移、组织分化、TNM分期,年龄校正的Charlson合并症指数(age-adjusted Charlson comorbidity index, ACCI),手术方式、R0切除、术后

化疗,术前血清糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白、天冬氨酸氨基转氨酶、丙氨酸氨基转氨酶、总胆红素水平。(2)SIRT2 mRNA、miR-28-5p 检测:取术中胆管癌组织、癌旁正常组织,癌旁正常组织距癌边缘 > 1.0 cm,且病理结果显示,无癌细胞,均需避开坏死组织,取材后用 10% 甲醛溶液固定,保存于 4 °C 环境中,即刻送检。应用逆转录聚合酶链式反应测定胆管癌组织、癌旁正常组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平。取组织标本,剪碎后充分研磨,应用 TRIzol 总 RNA 提取试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)提取总 RNA,应用 TaKaRa 逆转录试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)转录合成 cDNA,仪器为实时 PCR 检测系统(美国伯乐公司,型号 CFX96 型)。SIRT2 mRNA 正向引物 5'-ATGGCGAGTAACGGCTACCT-3',反向引物 5'-TCAGTGTTCATCTTCCCCACA-3', miR-28-5p 正向引物 5'-GCGCGTTGGAGGCGTG-3',反向引物 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3',内参 U6 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CATATACT-3',反向引物 5'-ACGCTTCACGAA TTTGCGTGTC-3',均由安徽佰欧晶医学公司合成。应用公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 相对表达水平。

1.3 随访及分组

所有患者均由同一组手术医生行根治性切除术治疗,术后均随访 2 年,自出院后第 1 天开始随访,通过电话、门诊进行随访,每 3 个月随访 1 次,随访截止日期为 2025 年 1 月 31 日,截止事件为患者死亡,将死亡定义为预后不良,存活定义为预后良好。根据预后将训练集分为预后不良组和预后良好组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;连续变量经 Shapiro-Wilk 正态性检验,均确认符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)分析 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测胆管癌患者预后不良的价值;采用 RMS 程序包构建预测胆管癌患者预后不良的列线图模型;通过 ROC、校准曲线分析列线图模型的预测效能和准确性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和验证集一般资料及预后情况比较

训练集和验证集一般资料及预后情况比较,差

异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 训练集和验证集一般资料及预后情况比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	训练集(n=196)	验证集(n=84)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.018	0.893
男	122(62.24)	53(63.10)		
女	74(37.76)	31(36.90)		
年龄(岁)	61.12±7.84	62.01±7.92	0.868	0.386
体质量指数(kg/m ²)	23.52±1.87	23.65±1.89	0.531	0.596
吸烟史	77(39.29)	34(40.48)	0.035	0.852
饮酒史	63(32.14)	29(34.52)	0.151	0.697
高血压	77(39.29)	35(41.67)	0.139	0.709
糖尿病	66(33.67)	30(35.71)	0.109	0.742
Child-Pugh 分级			0.087	0.768
A 级	120(61.22)	53(63.10)		
B 级	76(38.78)	31(36.90)		
胆管结石	43(21.94)	20(23.81)	0.118	0.731
肿瘤位置			0.457	0.499
肝内	44(22.45)	22(26.19)		
肝外	152(77.55)	62(73.81)		
肿瘤最大径(cm)			0.284	0.594
>4	30(15.31)	15(17.86)		
≤4	166(84.69)	69(82.14)		
淋巴结转移	37(18.88)	17(20.21)	0.070	0.791
组织分化			0.098	0.754
中低分化	101(51.53)	45(53.57)		
高分化	95(48.47)	39(46.43)		
TNM 分期			0.184	0.668
I~II 期	74(37.76)	34(40.48)		
III~IV 期	122(62.24)	50(59.52)		
R0 切除	127(64.80)	57(67.86)	0.245	0.621
术后化疗	54(27.55)	25(29.76)	0.142	0.706
预后情况			0.057	0.812
预后不良	81(41.33)	36(42.86)		
预后良好	115(58.67)	48(57.14)		

2.2 不同预后组患者一般资料、癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平比较

训练集患者癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平为 (4.71 ± 0.88) , 高于癌旁正常组织的 (3.83 ± 0.65) ($P < 0.001$), 癌组织 miR-28-5p 表达水平为 (2.35 ± 0.68) , 低于癌旁正常组织的 (4.09 ± 1.15) ($P < 0.001$)。训练集 196 例患者中预后不良 81 例, 纳入预后不良组, 预后良好 115 例, 纳入预后良好组。预后不良组和预后良好组性别、胆管结石、肿瘤位置等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 预后不良组 Child-Pugh 分级 B 级、肿瘤最大径 > 4 cm、淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期 III~IV 期、ACCI > 4、CA19-9 > 40 kU/L、CEA > 5 $\mu\text{g/L}$ 者占比及癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平均高于预后良好组, R0 切除、术后化疗者占比及癌组织 miR-28-5p 表达水平均低于预后良好组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后组患者一般资料、癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

资料	预后不良组(n=81)	预后良好组(n=115)	t/ χ^2 值	P 值
性别			1.149	0.284
男	54(66.67)	68(59.13)		
女	27(33.33)	47(40.87)		
年龄(岁)	62.09±8.12	60.43±7.69	1.454	0.148
体质量指数(kg/m ²)	23.71±1.93	23.39±1.85	1.171	0.243
吸烟史	35(43.21)	42(36.52)	0.891	0.345
饮酒史	28(34.57)	35(30.43)	0.372	0.542
高血压	33(40.74)	44(38.26)	0.123	0.726
糖尿病	29(35.80)	37(32.17)	0.280	0.597
Child-Pugh 分级			5.108	0.024
A 级	42(51.85)	78(67.83)		
B 级	39(48.15)	37(32.17)		
胆管结石	19(23.46)	24(20.87)	0.186	0.666
肿瘤位置			0.576	0.448
肝内	16(19.75)	28(24.35)		
肝外	65(80.25)	87(75.65)		
肿瘤最大径(cm)			5.094	0.024
>4	18(22.22)	12(10.43)		
≤4	63(77.78)	103(89.57)		
多发肿瘤	26(32.10)	31(26.96)	0.609	0.435
脉管侵犯	24(29.63)	23(20.00)	2.418	0.120
神经侵犯	28(34.57)	33(28.70)	0.765	0.382
淋巴结转移	24(29.63)	13(11.30)	10.422	0.001
组织分化			10.682	0.001
中低分化	53(65.43)	48(41.74)		
高分化	28(34.57)	67(58.26)		
TNM 分期			14.173	<0.001
I~II 期	18(22.22)	56(48.70)		
III~IV 期	63(77.78)	59(51.30)		
ACCI			11.430	0.001
≤4	45(55.56)	90(78.26)		
>4	36(44.44)	25(21.74)		
手术方式			2.588	0.108

续表 2

资料	预后不良组(n=81)	预后良好组(n=115)	t/ χ^2 值	P 值
开腹	21(25.93)	19(16.52)		
腹腔镜	60(74.07)	96(83.48)		
R0 切除	41(50.62)	86(74.78)	12.167	<0.001
术后化疗	13(16.05)	41(35.65)	9.149	0.002
CA19-9(kU/L)			4.594	0.032
>40	54(66.67)	59(51.30)		
≤40	27(33.33)	56(48.70)		
CEA(μ g/L)			5.522	0.019
>5	38(46.91)	35(30.43)		
≤5	43(53.09)	80(69.57)		
甲胎蛋白(μ g/L)			0.468	0.494
>7	18(22.22)	21(18.26)		
≤7	63(77.78)	94(81.74)		
天冬氨酸氨基 转氨酶(U/L)			2.547	0.111
>40	41(50.62)	45(39.13)		
≤40	40(49.38)	70(60.87)		
丙氨酸氨基 转氨酶(U/L)			2.856	0.091
>40	43(53.09)	47(40.87)		
≤40	38(46.91)	68(59.13)		
总胆红素(μ mol/L)			1.440	0.230
>17.1	77(95.06)	104(90.43)		
≤17.1	4(4.94)	11(9.57)		

2.3 胆管癌患者预后不良的影响因素分析

将胆管癌患者是否发生预后不良作为因变量(是=1,否=0),表 2 中差异有统计学意义的 12 个指标作为自变量。多重共线性诊断显示,各自变量间不存在共线性(方差膨胀因子均<5)。单因素、多因素 Logistic 回归分析应用向后逐步法排除无关变量,结果显示,淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期 III~IV 期、ACCI>4、癌组织 SIRT2 mRNA 均为胆管癌患者预后不良的独立危险因素,R0 切除、术后化疗、癌组织 miR-28-5p 为独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 胆管癌患者预后不良影响因素的 Logistic 回归分析

变量	赋值	单因素分析			多因素分析		
		OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
Child-Pugh 分级 B 级	是=1,否=0	1.443	1.186~1.756	0.036	1.102	0.986~1.231	0.075
肿瘤最大径>4 cm	是=1,否=0	1.417	1.173~1.712	0.037	1.086	0.979~1.205	0.080
淋巴结转移	是=1,否=0	2.426	1.813~3.245	0.016	2.281	1.706~3.051	0.021
组织分化中低分化	是=1,否=0	2.552	1.906~3.417	0.014	2.412	1.810~3.214	0.018
TNM 分期 III~IV 期	是=1,否=0	3.162	2.135~4.682	<0.001	3.024	2.042~4.479	<0.001
ACCI>4	是=1,否=0	2.736	1.963~3.814	0.011	2.590	1.859~3.608	0.016
R0 切除	是=1,否=0	0.911	0.872~0.951	<0.001	0.934	0.896~0.974	<0.001
术后化疗	是=1,否=0	0.933	0.894~0.973	0.017	0.944	0.902~0.988	0.023
CA19-9>40 kU/L	是=1,否=0	1.322	1.149~1.521	0.045	1.063	0.961~1.176	0.081
CEA>5 μ g/L	是=1,否=0	1.491	1.203~1.849	0.032	1.120	0.991~1.265	0.064
SIRT2 mRNA	实测值	2.269	1.326~3.881	<0.001	2.126	1.230~3.675	<0.001
miR-28-5p	实测值	0.811	0.752~0.875	<0.001	0.836	0.784~0.892	<0.001

2.4 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 对预后不良的预测价值

ROC 分析显示, 癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测胆管癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.819、0.807 ($P < 0.05$)。见图 1 及表 4。

表 4 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测预后不良的价值

指标	AUC 值	95%CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
SIRT2 mRNA	0.819	0.758~0.870	4.40	85.19	69.57	<0.001
miR-28-5p	0.807	0.745~0.860	3.32	76.54	73.04	<0.001

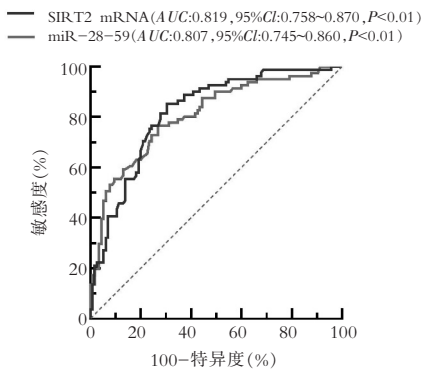


图 1 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测预后不良的 ROC 曲线

2.5 预测预后不良的列线图模型构建

将胆管癌患者预后不良作为目标事件, 淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期 III~IV 期、ACCI > 4、R0 切除、术后化疗及癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 作为预测指标, 构建列线图模型。见图 2。

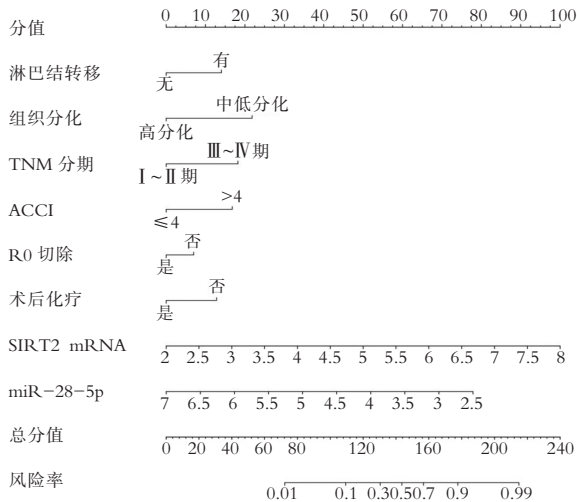


图 2 基于 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 的列线图模型

2.6 列线图模型的预测效能和准确性分析

ROC 分析显示, 列线图模型在训练集和验证集中预测胆管癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.942 (95%CI: 0.900~0.970)、0.921 (95%CI: 0.874~

0.955) ($P < 0.05$), 具有较高预测效能。见图 3。采用 Bootstrap 重抽样 1000 次绘制校准曲线, 列线图模型在训练集和验证集中的校准曲线观测值和预测值的重合度较高, 预测结果与实际结果具有较高一致性及拟合度。见图 4。

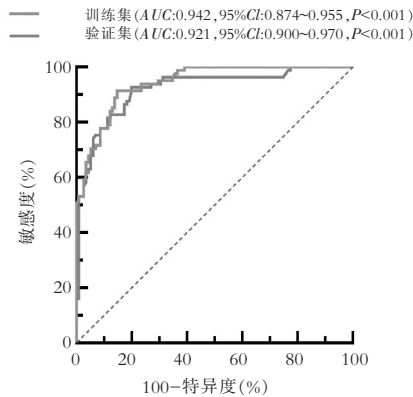


图 3 列线图模型的 ROC 曲线

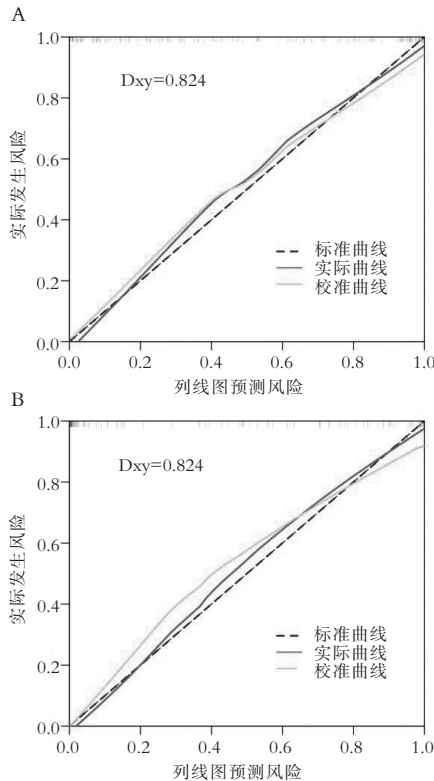


图 4 列线图模型的校准曲线

A. 训练集校准曲线; B. 验证集校准曲线。

3 讨论

本研究显示, 胆管癌患者癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平明显升高, miR-28-5p 表达水平明显降低, 且不同预后胆管癌的癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平存在明显差异, 与预后良好患者比较, 预后不良癌组织 SIRT2 mRNA 表达水平明显升高, 癌组织 miR-28-5p 表达水平明显降低。进一

步通过 Logistic 回归分析显示,癌组织 SIRT2 mRNA 均为胆管癌患者预后不良的独立危险因素,癌组织 miR-28-5p 为独立保护因素。说明胆管癌患者癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 表达水平与预后不良存在关联性。

SIRT2 是主要定位于细胞质的Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶,参与了从转录到代谢到基因组稳定性的多种生物过程^[15]。在结肠癌中,SIRT2 过表达导致 HCT116 人结肠癌细胞中叉头转录因子 M1 表达下降^[16]。而在肝癌中,去乙酰化酶 SIRT2 介导线粒体磷酸甘油酸变位酶/蛋白磷酸酶 5 去乙酰化,从而激活苹果酸酶 1 活性,导致苹果酸酶 1 去磷酸化,最终引起脂质积聚和肝癌细胞增殖^[17]。Gong 等^[18]研究显示,胆管癌组织中长非编码 RNA OIP5-AS1 表达增强能靶向并抑制 miR-28-5p/G3BP1 轴活性,从而增强胆管癌细胞活性。胆管癌的癌组织 SIRT2 mRNA 表达升高能通过增强糖、脂代谢等生物学过程,为癌细胞的存活提供有利条件,并为癌细胞增殖提供必需的养分和能量,同时能通过调控乙酰化 P53 水平促进癌增殖和侵袭,最终促进胆管癌进展,增加预后不良风险^[19]。miR-28-5p 则在多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用。王晓丹等^[20]研究显示,miR-28-5p 能直接与 FSP1 基因相互作用,有效抑制 A549/DDP 细胞活性,同时能通过增强铁死亡逆转肺腺癌细胞对顺铂的耐药。抑制 miR-28-5p 表达能促进乳酸脱氢酶 A,从而促进三阴性乳腺癌发育过程中的细胞增殖、迁移、侵袭和糖酵解代谢^[21]。研究^[12]显示,miR-28-5p 在胆管细胞癌中发挥抑癌作用,其表达降低可促进胆管癌细胞增殖、迁移和侵袭。此外,miR-28-5p 通过直接靶向 CD44 分子抑制胆管癌细胞的生长和转移,从而降低癌细胞的增殖和转移能力,miR-28-5p 在胆管癌组织中表达降低,导致对癌细胞的抑制作用减弱,增加患者预后不良风险^[22]。由此可见,SIRT2 mRNA 在胆管癌中过表达,通过增强糖脂代谢为癌细胞提供能量,同时调控乙酰化 P53 水平促进增殖和侵袭,从而增加预后不良风险。而 miR-28-5p 作为抑癌分子,通过直接靶向 CD44 等基因抑制细胞生长和转移,其表达降低则削弱对癌细胞的抑制作用,进一步加剧预后恶化。二者在胆管癌预后中可能存在协同作用:SIRT2 mRNA 过表达可能通过间接抑制 miR-28-5p 活性(如通过调控共同通路或表观遗传修饰),导致 miR-28-5p 靶基因(如 CD44)表达上调,从而协同促进癌细胞增殖、迁移和侵袭。这种协同作用放大了各自对胆管癌进展的负面影响,共同导致患者预后不良风险显著增加。

本研究分析癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 预测胆管癌患者预后不良的价值,结果显示,二者单独预测的 AUC 分别为 0.819、0.807,均具有一定预测效能,但单独应用的价值有限。相关研究^[23]显示,在单发肝内胆管癌患者中,肿瘤大小 >5 cm 是预后的独立危险因素。本研究并未得到类似结果,这可能与胆管癌患者肿瘤位置不同有关,本研究胆管癌患者肿瘤位置包括肝内和肝外,患者选取范围更广泛,也间接说明肿瘤大小对胆管癌患者预后的影响不稳定,仍需进一步深入探讨。此外,本研究显示,淋巴结转移、组织分化中低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、ACCI>4 均为胆管癌患者预后不良的独立危险因素,R0 切除、术后化疗为独立保护因素,与既往研究^[24-25]结果基本相同。说明胆管癌患者预后受多方面因素影响,单独一种指标难以全面反映患者预后相关情况,因此癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 单独预测胆管癌患者预后不良的价值有限。为提高对胆管癌患者预后不良的预测效能,本研究创新性基于癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 构建列线图模型。结果显示,此模型预测胆管癌患者预后不良的 AUC 提高至 0.9 以上,预测效能明显提高,且校准曲线验证显示,此模型的预测结果与实际结果具有较高一致性及拟合度,结果准确性较高,具有推广应用前景。

综上,胆管癌患者癌组织 SIRT2 mRNA 是根治性切除术预后不良的独立危险因素,miR-28-5p 是预后不良的独立保护因素,二者均具有预测预后不良的价值,特别是基于癌组织 SIRT2 mRNA、miR-28-5p 构建列线图模型的预测效能及准确性较高,可为临床识别预后不良高风险患者提供可靠临床依据。

参考文献

- [1] Qurashi M, Vithayathil M, Khan SA. Epidemiology of cholangiocarcinoma[J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2025, 51(2):107064.
- [2] Elvevi A, Laffusa A, Scaravaglio M, et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review[J]. *Annals of Hepatology*, 2022, 27(5):100737.
- [3] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2023, 73(2):198-222.
- [4] 中国抗癌协会肝癌专业委员会胆管癌协作组.原发性肝癌诊疗指南之肝内胆管癌诊疗中国专家共识(2022版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10):1269-1301.
- [5] Liu YG, Jiang ST, Zhang JW, et al. Development and validation of web-based nomograms for predicting survival status in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma depending on the

- surgical status; a SEER database analysis [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14: 1568.
- [6] Alaimo L, Lima HA, Moazzam Z, *et al.* Development and validation of a machine-learning model to predict early recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2023, 30(9): 5406—5415.
- [7] Macias RIR, Cardinale V, Kendall TJ, *et al.* Clinical relevance of biomarkers in cholangiocarcinoma; critical revision and future directions [J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1669—1683.
- [8] Wu M, Zhang JB, Xiong YW, *et al.* Promotion of lung cancer metastasis by SIRT2-mediated extracellular protein deacetylation [J]. *Advanced Science*, 2023, 10(3): 2205462.
- [9] Pun R, Kumari N, Monieb RH, *et al.* BubR1 and SIRT2: Insights into aneuploidy, aging, and cancer [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2024, 106: 201—216.
- [10] Hosseini SF, Javanshir-giv S, Soleimani H, *et al.* The importance of hsa-miR-28 in human malignancies [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 161: 114453.
- [11] 王威, 季文斌, 吕振宇, 等. 沉默信息调节因子 2 在胆管癌中的表达及其对可切除胆管癌患者预后的预测价值 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024, 53(1): 98—107.
- [12] 程立超, 于国秀, 李洁旭. miRNA-28-5p 对胆管细胞癌患者预后的预测作用及对肿瘤增殖和侵袭的作用 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2024, 30(4): 521—525.
- [13] Alvaro D, Hassan C, Cardinale V, *et al.* Italian clinical practice guidelines on cholangiocarcinoma-part I: classification, diagnosis and staging [J]. *Digestive and Liver Disease*, 2020, 52(11): 1282—1293.
- [14] Huang Z, Zhang G, Liu J, *et al.* LRFNet: a deep learning model for the assessment of liver reserve function based on Child - Pugh score and CT image [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 223: 106993.
- [15] Kaya SG, Eren G. Selective inhibition of SIRT2; a disputable therapeutic approach in cancer therapy [J]. *Bioorganic Chemistry*, 2024, 143: 107038.
- [16] Yildiz B, Demirel R, Staudacher JJ, *et al.* SIRT2 deacetylates and decreases the expression of FOXM1 in colon cancer [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2024, 38(11): e70018.
- [17] Fu GY, Li ST, Jiang ZT, *et al.* PGAM5 deacetylation mediated by SIRT2 facilitates lipid metabolism and liver cancer proliferation [J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2023; 55(9): 1370—1379.
- [18] Gong YQ, Wang HM, Wang XM, *et al.* LncRNA OIP5-AS1 mediated miR-28-5p provides promising support for the diagnosis and prognosis of cholangiocarcinoma [J]. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 2025, 117(5): 256—264.
- [19] Lin R, Yang YP, Wu EA, *et al.* SIRT2 promotes cell proliferation and migration through mediating ERK1/2 activation and lactosylceramide accumulation in prostate cancer [J]. *The Prostate*, 2023, 83(1): 71—81.
- [20] 王晓丹, 宋国庆, 姜丹. miR-28-5p 通过抑制 FSP1 介导的铁死亡逆转胰腺癌细胞顺铂耐药的机制 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(4): 630—636.
- [21] Zan X, Li W, Wang G, *et al.* Circ-CSNK1G1 promotes cell proliferation, migration, invasion and glycolysis metabolism during triple-negative breast cancer progression by modulating the miR-28-5p/LDHA pathway [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2022, 20(1): 138.
- [22] Chen TS, Wang H, Yan HZ. miR-28-5p inhibits cholangiocarcinoma progression and predicts good prognosis of patients [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(19): 2079—2090.
- [23] 范瑞林, 刘红枝, 林起柱, 等. 肿瘤大小对单发肝内胆管癌术后预后影响的多中心回顾性分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(2): 184—192.
- [24] 李学建, 张城硕, 李晓航, 等. 影响肝胆管细胞癌手术预后的临床病理学因素分析 [J]. *局解手术学杂志*, 2022, 31(1): 65—70.
- [25] 蔡驰宇, 王连才, 陶连元, 等. 年龄校正的 Charlson 合并症指数与肝门部胆管癌患者腹腔镜手术切除后预后的关系 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2024, 30(1): 33—37.

(收稿日期: 2025-08-11

修回日期: 2026-01-26)