

引用本文:牛晓帅,肖武林,王艳.表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨方案治疗晚期胃癌疗效与微小RNA-196a表达的关系[J].安徽医药,2021,25(3):497-500.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.016.



◇临床医学◇

表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨方案治疗晚期胃癌疗效与微小RNA-196a表达的关系

牛晓帅,肖武林,王艳

作者单位:南阳油田总医院消化内科,河南 南阳 473132

摘要: **目的** 探讨EOX方案(表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨)治疗晚期胃癌的疗效与血清微小RNA-196a(microRNA-196a, miR-196a)表达的关系。**方法** 选取2014年3月至2015年1月南阳油田总医院实施EOX方案化疗的96例晚期胃癌病人,所有病人都接受4~6个周期化疗,依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价标准将病人分为有效组43例、无效组53例,对比两组化疗前后的血清miR-196a表达水平,采用logistic回归分析法探讨血清miR-196a表达水平对化疗效果的影响。**结果** 经过化疗,有效组完全缓解(CR)2例、部分缓解(PR)41例,无效组疾病稳定(SD)47例、疾病进展(PD)6例;有效组病人的miR-196a治疗前后差值(2.87 ± 0.77)显著高于无效组(2.10 ± 0.65)($P < 0.05$);有效组和无效组病人的TNM分期、肿瘤分化程度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);logistic回归分析结果显示,TNM分期增高、分化程度低、化疗前miR-196a高表达水平是晚期胃癌病人EOX方案化疗效果不佳的独立危险性因素($P < 0.05$)。**结论** 对于晚期胃癌病人,血清miR-196a在经EOX方案化疗后会显著降低,并且与病人化疗效果具有一定的相关性。

关键词: 胃肿瘤; 表柔比星; 奥沙利铂; 卡培他滨; 抗肿瘤联合化疗方案; 微小RNA-196a; 疗效

The relationship between the efficacy of EOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer and the expression of miR-196a

NIU Xiaoshuai, XIAO Wulin, WANG Yan

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, Nanyang Oilfield General Hospital, Nanyang, Henan 473132, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the efficacy of EOX regimen (epirubicin + oxaliplatin + capecitabine) in the treatment of advanced gastric cancer and the expression of serum microRNA-196a (microRNA-196a, miR-196a). **Methods** A total of 96 patients with advanced gastric cancer who received EOX chemotherapy from Nanyang Oilfield General Hospital from March 2014 to January 2015 were selected. All patients received 4 to 6 cycles of chemotherapy. According to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) evaluation criteria, patients were divided into effective group with 43 cases and ineffective group with 53 cases. The serum miR-196a expression levels of the two groups before and after chemotherapy were compared by logistic regression analysis. To explore the effect of serum miR-196a expression level on the effect of chemotherapy. **Results** After chemotherapy, 2 cases of complete relief (CR) in the effective group, 41 cases of partial remission (PR) in the effective group, 47 cases of stable disease (SD) in the ineffective group, 6 cases of disease progression (PD) in the ineffective group; The difference between miR-196a before and after treatment in the effective group (2.87 ± 0.77) was significantly higher than that of the ineffective group (2.10 ± 0.65) ($P < 0.05$); The comparison of TNM staging and tumor differentiation between the effective group and the ineffective group was statistically significant ($P < 0.05$); logistic regression analysis showed that the TNM staging increased, the low degree of differentiation, and the high expression level of miR-196a before chemotherapy was advanced. The independent risk factors for the poor effect of EOX chemotherapy in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with advanced gastric cancer, serum miR-196a will be significantly reduced after EOX regimen chemotherapy, and has a certain correlation with the patient's chemotherapy effect.

Key words: Stomach neoplasms; Epirubicin; Oxaliplatin; Capecitabine; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; MicroRNA-196a; Therapeutic effect

既往研究显示,两药或三药联合化疗方案可使晚期胃癌病人生存期延长^[1]。EOX方案(表柔比星+奥沙利铂+卡培他滨)可改善胃癌病人预后^[2]。miRNA可通过靶向调控相应基因来促进或抑制癌基因表达,最终参与肿瘤疾病发生、发展^[3]。miR-196a是

近些年发现的一种与胃癌有关的miRNA,与胃癌发生、侵袭、转移等密切相关^[4]。为分析EOX方案治疗晚期胃癌的疗效与血清微小RNA-196a(miR-196a)表达的关系,本研究选取96例晚期胃癌病人进行了研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年3月至2015年1月南阳油田总医院实施EOX方案化疗的96例晚期胃癌病人,所有病人均接受4~6个周期的化疗,依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价标准将病人分为有效组43例、无效组53例。96例晚期胃癌病人年龄范围为44~75岁,年龄(59.2±12.0)岁,男61例、女35例。纳入标准:①胃癌的诊断标准参考国内2013年《胃癌规范化诊疗指南(试行)》^[5]中的标准,病人病情均经过胃镜取活组织病理学检查证实;②病人年龄≤75岁;③TNM分期:Ⅲb期~Ⅳ期;④病人肿瘤晚期无法手术治疗;⑤美国东部肿瘤协作组织(ECOG)评分<2分;⑥本研究实施前与病人及其近亲属签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求^[6]。排除标准:①合并其他部位恶性肿瘤;②预计生存时间<3个月;③脑血管病史;④严重的肝肾功能疾病;⑤对治疗药物严重不耐受^[7-8]。

1.2 化疗方法 所有病人均接受4~6个周期的化疗,化疗方案为EOX方案^[9],第1天给予病人45mg/m²表柔比星(意大利 Antibioticos S.p.A., 批次 9912E1, 批号 X19990296)+70mg/m²奥沙利铂[齐鲁制药(海南)有限公司,批次 12303,批号 H20093168]静脉滴注,1次/天;第1~14天给予病人310 mg/m²卡培他滨(上海罗氏制药有限公司,批次 SH019,批号 H20073024)口服,2次/天,21 d为1个周期。

1.3 评价、检测方法 选用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测并对比两组化疗前后的血清miR-196a表达水平,收集两组病人化疗前后外周静脉血各4 mL,选用Trizol法进行总RNA提取操作,琼脂糖凝胶电泳检测DNA完整性,引物设计通过Primer Premier5.0软件实现,PCR反应体系如下:应用SYBR®Green方法逆转录出互补DNA(cDNA),后选择SYBR®Premix Ex Taq TM II进行miR-196a的Real Time PCR反应,miR-196a:逆转录引物,5'-CAGAAGGAATGCACAGCCAACAACA-3';正向引物,5'-CGTCAGAAGGAATGATGCACAG-3';反向引物,5'-ACCTGCGTAGGTAGGTTTCATGT-3';U6(内参):逆转录引物,5'AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';正向引物,5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3';反向引物,5'AACGCTTCACGAATTT-3';反应条件为:95℃ 5 min,95℃ 20 s,72℃ 30 s,72℃ 3 min,共进行36个循环,选用德国LC480荧光定量PCR仪检测结果。采用相对荧光定量统计方法,采用2^{-ΔΔCt}标准化法计算血清中miR-196a表达水平。同时检测并记录病人化疗前的临床病理学特征参数,采用logistic回归分析法探讨血清miR-196a表达水平对化疗效果的影响。

参照RECIST实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),CR+PR为有效^[10]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0专业统计学软件实施统计学处理,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示血清miR-196a、病人的年龄等计量资料,两组间分析采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验;多因素分析采用logistic回归分析法。 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同化疗效果病人的基线资料、病理学参数比较 有效组和无效组TNM分期、肿瘤分化程度差异有统计学意义($P < 0.05$);有效组和无效组病人的年龄、性别、化疗周期、手术史、病灶直径、ECOG评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 不同化疗效果晚期胃癌96例基线资料、病理学参数比较

项目	有效组 (n=43)	无效组 (n=53)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.3±10.2	58.7±11.0	(0.732)	0.466
化疗周期/(个, $\bar{x} \pm s$)	5.1±0.5	5.0±0.5	(0.974)	0.332
性别/例(%)			0.318	0.573
男	26(60.47)	35(66.04)		
女	17(39.53)	18(33.96)		
手术史/例(%)			2.064	0.151
是	18(41.86)	30(56.6)		
否	25(58.14)	23(43.4)		
TNM分期/例(%)			4.714	0.030
Ⅲ期	29(67.44)	24(45.28)		
Ⅳ期	14(32.56)	29(54.72)		
分化程度/例(%)			4.598	0.032
高+中	34(79.07)	31(58.49)		
低分化	9(20.93)	22(41.51)		
病灶直径/例(%)			1.474	0.225
≥3cm	15(34.88)	25(47.17)		
<3cm	28(65.12)	28(52.83)		
ECOG评分/例(%)			2.909	0.088
0~1分	33(76.74)	32(60.38)		
2分	10(23.26)	21(39.62)		

2.2 不同化疗效果的病人血清miR-196a表达水平比较 经过化疗,有效组CR 2例、PR 41例,无效组SD 47例、PD 6例;有效组病人的miR-196a治疗前后差值显著高于无效组($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同化疗效果晚期胃癌96例血清miR-196a表达水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	化疗前	化疗后	治疗前后差值
有效组	43	4.18±1.20	1.31±0.52	2.87±0.77
无效组	53	5.42±1.44	3.32±1.14	2.10±0.65
t值		-4.515	-10.687	5.313
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 EOX方案治疗晚期胃癌96例的疗效与miR-196a的多因素logistic回归分析

因素	赋值	β 值	SE值	Walds χ^2 值	P值	OR值	95%CI
TNM分期	1=IV期, 0=III期	0.667	0.277	5.798	0.022	1.948	1.132~3.353
分化程度	1=低分化, 0=高+中分化	0.581	0.205	8.032	0.001	1.788	1.196~2.672
化疗前 miR-196a	—	0.490	0.183	7.170	0.006	1.632	1.140~2.337

2.3 EOX方案治疗晚期胃癌疗效与miR-196a的多因素分析 以化疗效果作为因变量(1=无效, 0=有效), TNM分期、肿瘤分化程度、miR-196a表达水平作为自变量进行logistic回归分析, 自变量采取向前条件法筛选, 结果显示, TNM分期增高、分化程度低、化疗前miR-196a高表达水平是晚期胃癌病人EOX方案化疗效果不佳的独立危险性因素($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

本组研究中, 给予晚期胃癌病人EOX方案化疗后, 总有效率约为44.79%, 提示EOX方案是一种有效的晚期胃癌化疗方案。近些年的研究显示, 多种药物合用化疗方案的总有效率一般在33%~76%之间^[11-12], 本组研究与其相似。本组研究还发现, 有效组和无效组病人的TNM分期、肿瘤分化程度比较, 差异有统计学意义, 但有效组和无效组病人的年龄、性别、化疗周期、手术史、病灶直径、ECOG评分比较, 差异无统计学意义, 表明TNM分期、肿瘤分化程度与病人EOX化疗疗效密切相关, 分析其原因可能为:(1)TNM分期越高病人远端转移病灶越多, 化疗药物作用靶区越多, 其总体疗效将减退;(2)分化程度低提示病人恶性程度增高, 癌细胞活性更强, 对化疗药物的拮抗能力也随之增强^[13]。

miRNA是内源性非编码RNA的一种, 其片段较小, 且难以被RNA酶降解, 具有较高的稳定性, 因此常被临床用于肿瘤等疾病的检测、诊断工作中^[14]。miR-196a是基因编码位于人17号染色体的一种miRNA, 是体细胞分化的重要调节因子^[15-16]。食管癌等恶性肿瘤病灶内存在明显miR-196a高表达情况, 并且高表达的miR-196a可增强RAP1A基因表达, 而RAP1A基因可通过作用于基质金属蛋白酶2来促进食管癌细胞分化、转移^[17]。有研究发现, 胃癌组织及细胞系内的miR-196a表达水平显著上升, 并且与病人疾病分期、病灶体积等成正相关^[18]。体外实验显示, 靶向抑制miR-196a的表达可负向调控p27基因表达, 进而抑制胃癌细胞的增殖^[19]。这些研究均显示, miR-196a是胃癌发生、发展的重要影响因素。本组研究中, 有效组病人在化疗前、化疗后的血清miR-196a表达水平均显著低于无效组, 并且有效组病人的miR-196a治疗前后差值显著高于无效组, 这表明miR-196a表达水平与EOX化疗方案疗效密切相关, 该指标或可用于提示化疗疗效。我

们推测miR-196a低表达病人可能具有更高的化疗敏感性, 这可能是本组研究化疗前miR-196a低表达的病人获得更高化疗疗效的原因。有研究发现, 给予胃癌病人化疗干预后, 病人miR-196a表达水平显著下降, 并且miR-196a低表达的病人生存期显著长于高表达病人^[20], 我们的结论与其一致。logistic回归分析发现, TNM分期增高、分化程度低、化疗前miR-196a高表达水平是晚期胃癌病人EOX方案化疗效果不佳的独立危险性因素, 因此临床需根据晚期胃癌病人分期、分化程度以及miR-196a表达水平来合理确定化疗方案。

本研究通过检测研究发现, EOX方案化疗后, 晚期胃癌病人血清miR-196a表达水平显著下降, 与病人化疗的疗效密切相关, 临床或可通过检测miR-196a来分析病人化疗疗效。本研究的创新之处在于发现血清miR-196a低表达的胃癌病人可能具有更高的EOX化疗敏感性, 但其机制我们尚无结论, 这可能有待我们下一步的研究完善。

综上所述, 对于晚期胃癌病人, 血清miR-196a在经EOX方案化疗后会显著降低, 并且与病人化疗效果具有一定的相关性。

参考文献

- [1] MANGIA A, CALDAROLA L, DELL'ENDICE S, et al. The potential predictive role of nuclear NHERF1 expression in advanced gastric cancer patients treated with epirubicin/oxaliplatin/capecitabine first line chemotherapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8):1140-1147.
- [2] 彭良群, 杨巍, 张占东, 等. 21例新辅助化疗后病理完全缓解胃癌患者临床特征及预后分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(10):1168-1173.
- [3] 刘学军, 唐雷, 杜东杰, 等. 胃癌患者外周血微小RNA检测对评价XELOX方案新辅助化疗效果的临床意义 [J]. *河北医药*, 2018, 40(6):810-813, 818.
- [4] 李建旺, 黄春珍, 陈琼慧, 等. mEOX与FOLFIRI方案二线治疗晚期胃癌疗效对照观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(14):952-957.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行) [J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, (8):56-63. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2013.08.012.
- [6] 沈玲, 罗波. 晚期胃癌二线使用EOX和FOLFIRI方案化疗的疗效及安全性评价 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(4):546-550.
- [7] YUAN Y, ANBALAGAN D, LEE LH, et al. ANXA1 inhibits miRNA-196a in a negative feedback loop through NF- κ B and c-Myc to reduce breast cancer proliferation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):27007-27020.
- [8] 陈大洋, 安方梅, 占强. 外泌体微小RNA--肿瘤发生发展的新型

- 调节分子[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(1): 24-26.
- [9] 吴晓鹏, 陈强, 刘勤, 等. MicroRNA-196a 对食管癌预后的评估价值及其生物学行为的调控机制[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(13): 50-57.
- [10] 杨丹, 姜雷, 魏孔孔, 等. 微RNA-196a-2 基因 rs11614913 多态性与胃癌易感性的 Meta 分析[J]. 肿瘤, 2016, 36(6): 650-658.
- [11] 郑国荣, 严志, 熊毅敏, 等. 人类微小RNA196a 在早期胃癌中异常表达的生物学意义[J]. 华南国防医学杂志, 2015, 29(5): 343-345.
- [12] 张兰芳, 蒯君, 朱艳丽. 晚期胃癌患者血浆微小RNA-7 及其临床意义分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(6): 516-520.
- [13] 王文尖, 罗琼, 覃世运, 等. 三种 microRNA 在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(11): 1363-1367, 1372.
- [14] 牛虹, 田同德, 唐静雯, 等. 微小RNA-148a-3p 靶向调控 MAP3K9 表达及对胃癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(2): 108-112.
- [15] 沈玲, 罗波. 晚期胃癌二线使用 EOX 和 FOLFIRI 方案化疗的疗效及安全性评价[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 546-550.
- [16] 乔金翰, 刘德华, 王少雷, 等. 经动脉灌注化疗治疗中晚期胃癌的临床效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(4): 198-201.
- [17] 顾国群, 张斌忠, 范耀华, 等. 中药方剂口服联合化疗对老年胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群及血清 MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 526-529.
- [18] 杨帅帅, 李海玲, 崔景利, 等. 3D 腹腔镜联合纳米炭示踪剂在远端胃癌根治术中的应用[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 129-131.
- [19] CHEN Z, LI Z, SOUTTO M, et al. Integrated analysis of mouse and human gastric neoplasms identifies conserved microRNA networks in gastric carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(4): 1127-1139.e8.
- [20] 杨兰艳, 殷芳, 郑盛, 等. 乳腺癌易感基因相关蛋白 1 的表达与胃癌预后的相关性[J]. 安徽医药, 2020, 24(1): 132-135.
- (收稿日期: 2019-12-10, 修回日期: 2020-05-18)

引用本文: 彭蕾, 汤磊, 张振华, 等. 红细胞分布宽度预测发热伴血小板减少综合征预后的临床价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 500-503. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.017.

◇ 临床医学 ◇



红细胞分布宽度预测发热伴血小板减少综合征预后的临床价值

彭蕾, 汤磊, 张振华, 邹桂舟

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院感染病科, 安徽 合肥 230601

通信作者: 邹桂舟, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为病毒性肝炎基础与临床, Email: zouguzhou@126.com

基金项目: 安徽省自然科学基金(1608085MH162)

摘要: **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)对发热伴血小板减少综合征预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年6月至2019年6月安徽医科大学第二附属医院救治的发热伴血小板减少综合征病人95例(治疗组),以及同期医院健康体检者60例(健康组)。治疗组95例病人根据临床预后分为存活组81例和死亡组14例。收集病人入院当天(基线)、治疗后第3天血常规中白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RDW、血小板计数等指标,计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、 Δ RDW3(治疗后第3天RDW-入院当天RDW),以此类推计算 Δ NLR3、 Δ PLR3、 Δ LMR3,比较存活组和死亡组上述指标的差异。应用t检验、Mann-Whitney U检验、logistic回归分析探讨影响疾病预后的因素。**结果** 治疗组基线白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、RDW、血小板计数, NLR、PLR、LMR与健康对照组比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。存活组基线RDW、治疗后第3天RDW、 Δ RDW3分别为42.80(40.75, 45.40)、(43.57 \pm 3.54)和(0.45 \pm 1.90),较死亡组的45.90(44.65, 47.60)、(47.60 \pm 1.23)和(2.50 \pm 2.60),均差异有统计学意义($P < 0.01$)。多因素logistic回归分析提示 Δ RDW3是影响疾病预后的主要因素,根据约登指数原则提示 Δ RDW3预测死亡风险的临界值为2.15,即 Δ RDW3 > 2.15时新型布尼亚病毒感染病人病死率较高。**结论** 动态监测RDW, Δ RDW3可预测发热伴血小板减少综合征的病情和预后; Δ RDW3是影响病人预后的独立危险因素。

关键词: 布尼亚病毒科感染; 发热伴血小板减少综合征(SFTS); 红细胞分布宽度(RDW); 中性粒细胞减少; 淋巴细胞; 单核细胞; 预后

Clinical value of red blood cell distribution width in predicting the prognosis of severe fever with thrombocytopenia syndrome

PENG Lei, TANG Lei, ZHANG Zhenghua, ZOU Guizhou

Author Affiliation: Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China