

引用本文:王学博,符攀峰,任红娟,等.紫杉醇、顺铂方案联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生存质量的影响[J].安徽医药,2022,26(4):791-795.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.034.

◇临床医学◇



紫杉醇、顺铂方案联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生存质量的影响

王学博^{1a},符攀峰²,任红娟^{1a},李松^{1a},陈芳^{1b},渣盈冰^{1a},杨冉^{1a}

作者单位:¹南阳市中心医院,^a妇产科,^b儿科,河南 南阳 473000;

²南阳市口腔医院病理科,河南 南阳 473000

通信作者:符攀峰,男,副主任医师,研究方向为病理科、肿瘤病理诊断,Email:fupanfeng1976@163.com

摘要: 目的 探讨紫杉醇、顺铂方案(TP方案)联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生存质量的影响。方法 选取2016年1月至2019年1月南阳市中心医院72例晚期卵巢癌病人,随机数字表法分为观察组和对照组,各36例。对照组给予单纯紫杉醇、顺铂方案静脉化疗,观察组在静脉化疗的基础上,在末次化疗后第8天进行腹腔热灌注化疗,顺铂用量为60 mg,每次热灌注化疗时间为90 min。比较两组病人的T淋巴细胞亚群检测结果;比较两组病人的生存质量改善情况、不良反应发生情况以及1年的生存情况。结果 两组病人治疗前分化簇3阳性(CD3⁺)、分化簇4阳性(CD4⁺)、分化簇8阳性(CD8⁺)及CD4⁺/CD8⁺比例差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后6个月两组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺高于治疗前($P<0.05$),而CD8⁺低于治疗前($P<0.05$),治疗后6个月观察组CD3⁺, CD4⁺%, CD4⁺/CD8⁺高于对照组($P<0.05$), CD8⁺低于对照组($P<0.05$)。治疗前两组Kamofsky(KPS)生活状态量表评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组KPS评分较治疗前增高($P<0.05$),且显著高于对照组($P<0.05$)。观察组化疗后生存质量提高的比例为63.89%,高于对照组的38.89%($P<0.05$);观察组胃肠道反应发生率为94.44%,高于对照组的72.22%($P<0.05$)。观察组1年生存率为91.67%(33/36),与对照组的83.33%(30/36)差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 TP方案联合腹腔热灌注化疗可调节晚期卵巢癌病人的免疫功能,提高病人的生存质量。

关键词: 卵巢肿瘤; 红豆杉; 顺铂; 化学疗法,肿瘤,局部灌注; 腹腔灌注; 紫杉醇; 热灌注化疗; 免疫功能; 生存质量

Effect of paclitaxel, cisplatin regimen combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on immune function and quality of life in patients with advanced ovarian cancer

WANG Xuebo^{1a}, FU Panfeng², REN Hongjuan^{1a}, LI Song^{1a}, CHEN Fang^{1b}, ZHA Yingbing^{1a}, YANG Ran^{1a}

Author Affiliations:^{1a}Department of Obstetrics and Gynecology, ^{1b}Department of Pediatrics, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China; ²Department of Pathology, Nanyang Stomatological Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of paclitaxel, cisplatin (TP) regimen combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on immune function and quality of life in patients with advanced ovarian cancer. **Methods** A total of 72 patients with advanced ovarian cancer in Nanyang Central Hospital from January 2016 to January 2019 were selected and randomly divided into an observation group and a control group, with 36 cases in each group. The control group was given intravenous chemotherapy with TP alone, and the observation group was given intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on the basis of intravenous chemotherapy on the 8th day after the last chemotherapy. The dosage of cisplatin was 60 mg and the time of each hyperthermic perfusion chemotherapy was 90min. The detection results of T lymphocyte subsets of the two groups of patients were compared, the improvement of the quality of life, the occurrence of adverse reactions and the 1-year survival of the two groups of patients were compared. **Results** Before treatment, there was no significant difference in cluster 3 positive (CD3⁺), cluster 4 positive (CD4⁺), cluster 8 positive (CD8⁺) and CD4⁺/CD8⁺ ratio between the two groups ($P>0.05$). Six months after treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio in the two groups were higher than before treatment ($P<0.05$), while CD8⁺ was lower than before treatment ($P<0.05$). Meanwhile, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ratio in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and CD8⁺ was lower than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in Kamofsky (KPS) living state scale score between the two groups ($P>0.05$), but after treatment, the KPS score in the observation group was higher than that before treatment ($P<0.05$), and was significantly higher than

that in the control group ($P<0.05$). The improvement rate of quality of life in the observation group after chemotherapy was 63.89%, higher than 38.89% in the control group ($P<0.05$); the incidence of gastrointestinal reactions in the observation group was 94.44%, higher than 72.22% in the control group ($P<0.05$). The 1-year survival rate of the observation group was 91.67% (33/36), which was not significantly different from 83.33% (30/36) of the control group ($P>0.05$). **Conclusion** TP regimen combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy can regulate the immune function and improve the quality of life of patients with advanced ovarian cancer.

Key words: Ovarian neoplasms; Taxus; Cisplatin; Chemotherapy, cancer, local perfusion; Peritoneal lavage; Paclitaxel; Hyperthermic perfusion chemotherapy; Immune function; Quality of life

卵巢癌是病死率位居首位的妇科恶性肿瘤^[1]。因为其早期症状隐匿,而且具有高度的侵袭性,临床确诊时发生腹腔扩散转移的情况较为常见,临床预后极差^[1]。既往的研究显示,晚期卵巢癌发生腹腔转移病人的中位生存时间仅为8周,生存期极短^[2]。化疗是晚期卵巢癌的主要治疗方法,如何优化晚期卵巢癌治疗方案,改善病人预后和生存质量是目前研究的热点之一。静脉化疗是晚期卵巢癌的主要治疗措施,但对病人预后的改善效果有限,而且副作用较为明显,甚至导致病人的生活质量严重下降^[3]。热灌注化疗可在局部维持更高浓度的化疗药物浓度并延长化疗药物与肿瘤组织的接触时间,提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤效果,同时热疗也对肿瘤组织有一定的杀伤效应^[4-6],近年来逐渐应用于晚期卵巢癌的临床治疗。为进一步研究腹腔热灌注化疗在晚期卵巢癌治疗中的应用效果,本文就紫杉醇、顺铂方案(TP方案)联合腹腔热灌注化疗对晚期卵巢癌病人免疫功能及生活质量的影响进行研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2019年1月南阳市中心医院的72例晚期卵巢癌病人,病人纳入标准:(1)卵巢上皮性癌经活检或腹水病理检查诊断明确;(2)FIGO卵巢癌临床病理分期Ⅱ-Ⅳ期。排除标准:(1)腹腔内广泛粘连;(2)既往复杂腹部手术史,严重肝肾功能不全等;(3)合并自身免疫性疾病或者应用免疫抑制剂等免疫功能异常者;(4)合并其他器官系统恶性肿瘤;(5)预计生存时间<6个月者。病人入选后采用随机数字表法分为观察组和对照组,各36例。观察组中,病人年龄范围35~73岁,年龄为(50.81±16.53)岁,病理类型为黏液腺癌18例,浆液性癌12例,内膜样癌6例,FIGO卵巢癌临床病理分期Ⅱ期7例,Ⅲ期21例,Ⅳ期8例;对照组中,病人年龄范围32~71岁,年龄为(49.31±13.95)岁,病理类型为黏液腺癌19例,浆液性癌13例,内膜样癌4例,FIGO卵巢癌临床病理分期Ⅱ期6例,Ⅲ期23例,Ⅳ期7例。两组病人年龄、肿瘤分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究内容

经病人或其近亲属知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 对照组单纯采用静脉化疗。采用标准一线化疗方案中的TP化疗方案:紫杉醇(海口奇力制药股份有限公司,批号H20063169,批次151212,规格5 mL:30 mg)135~175 mg/m²静脉滴注,滴注时间为3 h;顺铂(云南生物谷灯盏花药业有限公司,批号H20043889,批次20151209,规格2 mL:10 mg)70 mg/m²静脉滴注。以3周为1个周期,共进行6个周期的化疗。化疗前给予地塞米松、西咪替丁、苯海拉明预防过敏及消化道反应。观察组在静脉化疗基础上联合腹腔热灌注化疗,在末次化疗后第8d进行腹腔热灌注化疗,采用中心静脉导管腹腔穿刺置管2根,左右腹部各1根,合并腹水病人尽量放出腹水,导管接热循环灌注机(RHL-2000A型吉林迈达医疗器械有限公司)循环管路出入口,温度设定为43℃,循环液量为3 000~5 000 mL,顺铂用量为60 mg,循环流速为300~500 mL/min,热灌注化疗时间为90 min,循环过程病人适当变换体位,最后给予地塞米松、利多卡因腹腔内注射以减少腹腔内粘连等不良反应。每2周为1周期,共计3周期。

1.3 观察指标 观察两组病人不良反应发生情况,治疗前及治疗6个月后检测两组病人T细胞亚群,比较两组病人生活质量改善情况,术后12个月评估两组病人生存率。

1.3.1 T细胞亚群检测 治疗前及治疗6个月后采用流式细胞仪(Attune NxT型,赛默飞世尔公司)检测两组病人T细胞亚群,采集空腹静脉血2 mL,淋巴细胞分离液分离淋巴细胞,分化簇3(CD3)、分化簇4(CD4)、分化簇8(CD8)抗体(购自浙江碧云天生物试剂公司)标记后上机检测,检测过程严格按照试剂及仪器使用说明书进行。

1.3.2 生存质量评估 治疗前及治疗6个月后采用Kamofsky(KPS)生活状态量表评估两组病人生存状态,KPS量表包括10个条目,每个条目11个等级,每个等级增加10分,量表总分0~100分,得分越高,表示生存状态越好,KPS评分较开始时提高≥10分为生存质量提高,降低≥10分为生存质量下降,变化幅

度在10分以内为生存质量稳定^[5]。

1.3.3 不良反应及生存率 记录两组病人化疗期间不良反应发生情况(消化道反应、骨髓抑制、肾功能损害等)。12个月后统计两组病人生存率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 进行表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人T淋巴细胞亚群比较 两组病人治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺比例差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后6个月两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于治疗前($P<0.05$),而CD8⁺低于治疗前($P<0.05$),治疗后6个月观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于对照组($P<0.05$),CD8⁺低于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 两组病人生存质量变化比较 观察组化疗后生存质量提高的比例高于对照组,生存质量下降比例低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前KPS评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组KPS评分均较治疗前提高($P<0.05$),且明显高于对照组($P<0.05$),见表2、3。

2.3 两组病人不良反应比较 观察组胃肠道反应发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组病人其他不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),上述不良反应均给予对症处理后,病人均可耐受,能够坚持完成化疗疗程。见表4。

2.4 两组病人生存情况的比较 观察组12个月生存率为91.67%(33/36),对照组的生存率为83.33%(30/36),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.68$, $P=0.101$)。

3 讨论

化疗是晚期卵巢癌主要的治疗方式^[7-9],而经静脉化疗对卵巢癌的治疗效果并不理想,而且毒副作用较为突出,因此采用多种给药方式联合的化疗模式在临床应用逐渐增多。

腹腔热灌注化疗是目前恶性肿瘤局部治疗较为常用的模式^[10-14],在本组给予静脉化疗联合腹腔热灌注化疗后,观察组病人的不良反应的发生率要高于对照组,病人1年生存率差异无统计学意义,可能与本研究样本量较小及随访时间较短有关。而观察组治疗后6个月生存质量较对照组显著提高,说明TP方案联合腹腔热灌注化疗能够改善病人的预后^[15-16],可能同进行腹腔热灌注化疗后腹水改善更为明显有关。但增加了病人药物不良反应风险,可能同化疗药物的剂量及给药途径等因素有关^[17-18]。腹腔热灌注化疗对肿瘤细胞的抑制及杀伤作用主要与热能的直接或间接作用及化疗药物作用有关,加温的药液腹腔内灌注对血管的扩张效应可改善局部的血液循环,有利于更好地发挥免疫系统对肿瘤细胞、机体损伤的抵御和修复作用^[19]。恶性肿瘤细胞增殖及代谢旺盛,在高温环境下,1 h内即能够引起肿瘤细胞不可逆的损伤,同时能够增加细胞的代谢过程,增加低氧诱导因子的表达,抑制肿瘤细胞的增殖活性^[20]。此外,在环境温度增加时,肿瘤细胞对化疗药的敏感性发生变化,尤其对于耐药的肿瘤细胞,环境温度增高对肿瘤细胞具有致敏作用,能够增加对化疗药物的敏感性^[21-22]。另外,腹腔温度增高时有利于药物在腹膜吸收及弥散,增加腹膜病灶内药物浓度,提高病灶的化疗效果。此外,在高温环境诱导下,能够诱导与肿瘤增殖、转移相关的染色体浓缩调节因子1(Regulator of chromosome condensation 1, RCC1)、 β -连环蛋白(β -catenin)等细胞因子的表达水平发生变化,最终抑制

表1 两组晚期卵巢癌病人T淋巴细胞亚群比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	36				
化疗前		50.93±6.35	32.47±3.61	34.75±2.31	0.92±0.11
化疗后		61.85±6.97	40.06±4.42	26.25±2.08	1.71±0.23
t, P 值		5.46, <0.001	6.43, <0.001	13.52, <0.001	14.65, <0.001
观察组	36				
化疗前		50.47±4.99	33.36±2.75	34.99±3.06	0.94±0.10
化疗后		66.63±4.15	43.61±2.97	22.38±2.59	1.99±0.29
t, P 值		11.82, <0.001	12.35, <0.001	15.67, <0.001	17.64, <0.001
组间 t, P 值					
化疗前		0.34, 0.734	1.18, 0.243	0.38, 0.708	0.81, 0.422
化疗后		3.54, 0.001	4.00, <0.001	6.99, <0.001	4.54, <0.001

注:CD3⁺为分化簇3阳性,CD4⁺为分化簇4阳性,CD8⁺为分化簇8阳性,CD4⁺/CD8⁺为分化簇4阳性与分化簇8阳性的比值。

表2 两组晚期卵巢癌病人生存质量的比较/例(%)

组别	例数	生存质量提高	生存质量稳定	生存质量下降
对照组	36	14(38.89)	9(25.00)	13(36.11)
观察组	36	23(63.89)	8(22.22)	5(13.89)
χ^2 值		4.50	0.08	4.74
P值		0.034	0.781	0.029

表3 两组晚期卵巢癌病人KPS评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KPS评分		t值	P值
		治疗前	治疗后		
对照组	36	83.28±6.59	85.52±8.3	1.12	0.243
观察组	36	83.42±6.79	89.24±7.16	2.84	0.006
t值		0.09	2.04		
P值		0.930	0.046		

注:KPS评分为Kamofsky生活状态量表评分。

表4 两组晚期卵巢癌病人不良反应比较/例(%)

组别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	关节酸痛	肾功能损害
对照组	36	26(72.22)	19(52.78)	15(41.67)	2(5.56)
观察组	36	34(94.44)	21(58.33)	17(47.22)	3(8.33)
χ^2 值		6.40	0.23	0.23	0.22
P值		0.011	0.635	0.635	0.643

肿瘤的增殖^[23]。

自身的免疫功能状态是影响肿瘤进展的重要因素。T淋巴细胞是细胞免疫最主要的功能群,CD4⁺T细胞比例的降低和CD8⁺T细胞比例的升高提示细胞免疫功能下降^[24]。CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞互相调控,使机体处于免疫平衡的状态^[25]。在本研究病人化疗后CD4⁺T细胞的比例增加,而CD8⁺T细胞的比例减少,提示化疗能显著提高病人的免疫功能,而且观察组变化更为显著则提示静脉化疗基础上联合腹腔热灌注化疗能进一步提高机体免疫功能。CD4⁺T水平的增高及CD8⁺T的降低提示淋巴细胞的调节功能增强,而细胞毒性减弱,其可能同腹腔热灌注化疗增加化疗药物的毒性有关,也可能与腹腔热灌注化疗后肿瘤细胞受到抑制,进而调节细胞毒T细胞的比例下降有关^[26],其具体机制尚有待于进一步的研究。

综上所述,TP方案联合腹腔热灌注化疗可改善晚期卵巢癌病人的生活质量,并对病人的T细胞免疫功能具有调节作用,改善病人的预后,在晚期卵巢癌的治疗中有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 丁贤彬,吕晓燕,毛德强.2006-2014年重庆市肿瘤登记地区卵巢癌发病率及趋势变化[J].中华预防医学杂志,2016,50(3):274-276.

[2] 李冬梅,晋雅凌,李小雪.血管生成标记物水平与卵巢肿瘤恶性程度及上皮卵巢癌不良预后的关系[J].现代肿瘤医学,

2016,24(22):3619-3624.

[3] 余东阳,刘梓良,韩丽蓉.58例晚期卵巢癌患者发生腹腔内转移后的临床特征、疗效及预后影响因素分析[J].实用肿瘤学杂志,2016,30(4):321-326.

[4] 李雁,周云峰,梁寒,等.细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤的专家共识[J].中国肿瘤临床,2015,42(4):198-206.

[5] 李广庆,穆铁军.腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌恶性腹腔积液的疗效观察[J].中国药物应用与监测,2014,11(6):334-337.

[6] 张爽爽,夏庆民,郑荣寿,等.中国2010年卵巢癌发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2016,25(3):169-173.

[7] 吴国芳,刘丽.老年卵巢癌患者术后复发的影响因素[J].中国老年学杂志,2015,35(16):4576-4577.

[8] 杨定英,肖雁冰,涂皎,等.化疗方案选择对卵巢癌复发的影响研究[J].现代仪器与医疗,2018,24(5):74-76.

[9] 臧晔.细胞减灭术联合腹腔灌注热化疗对卵巢癌患者免疫功能及血浆clusterin、septin-9蛋白表达的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(3):673-676.

[10] 王洪波,汪欣,刘斯,等.进展期胃癌术后腹腔热灌注化疗的研究进展[J].中国肿瘤临床,2019,46(2):99-102.

[11] 张国林,郁志龙,窦佳,等.腹腔热灌注化疗在腹腔恶性肿瘤中的应用进展[J].中国医药,2018,13(11):1755-1757.

[12] 张永红,齐增平,张瑞娟,等.康莱特腹腔热灌注联合FOLF-
OX6化疗方案治疗局部晚期胃癌的临床观察[J].山西医科大学学报,2014,45(5):382-384.

[13] 张志平,胡礼,殷永芳,等.腹腔镜胃癌根治术联合腹腔热灌注化疗治疗82例进展期胃癌临床效果分析[J].肿瘤学杂志,2018,24(6):631-633.

[14] 张日雄,吴祖光,李恩,等.进展期结直肠癌根治术后腹腔热灌注化疗联合全身化疗的临床相关性研究[J].岭南现代临床外科,2017,17(1):39-42.

[15] LIANG J, YANG B, CAO Q, et al. Association of vasculogenic mimicry formation and CD133 expression with poor prognosis in ovarian cancer [J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81 (6) : 529-536.

[16] MORGAN RJ JR, ARMSTRONG DK, ALVAREZ RD, et al. Ovarian cancer, version 1. 2016, NCCN clinical practice guidelines oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14 (9) : 1134-1163.

[17] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2) : 87-108.

[18] 吴悦茜,陶洁,赵肖波,等.不同类型上皮性卵巢癌中卵巢与输卵管病变累及关系的研究[J].现代妇产科进展,2014,23(7):545-547.

[19] 李思瑾,张莘,徐国才,等.上皮性卵巢癌的病理类型与术后紫杉醇联合铂类化疗疗效以及预后的关系[J].广东医学,2017,38(17):2645-2648.

[20] LONG Q, YANGR, LU W, et al. Adenovirus-mediated truncated Bid overexpression induced by the Cre/LoxP system promotes the cell apoptosis of CD +133 ovarian cancer stem cells [J]. Oncol Rep, 2017, 37(1) : 155-162.

[21] KANSU-CELIK H, GUNGOR M, ORTAC F, et al. Expression of CD44 variant 6 and its prognostic value in benign and malignant endometrial tissue [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296 (2) : 313-318.

- [22] YANG B, YAN X, LIU L, et al. Over expression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: evidence from meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10): 2951-2961.
- [23] KADIVAR A, KAMALIDEHGHAN B, AKBARI JH, et al. Anti-proliferation effect of imatinib mesylate on MCF7, T-47D tumorigenic and MCF10A nontumorigenic breast cell lines via PDGFR- β , PDGF-BB, c-Kit and SCF genes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:469-481.
- [24] 苏丽. 恶性肿瘤患者外周血中T淋巴细胞亚群及免疫球蛋白水平检测价值[J]. *安徽医药*, 2018, 22(7): 1354-1356.
- [25] 李守森, 张志忠, 张伟, 等. 食管胃交界部腺癌术后腹腔热灌注化疗对细胞免疫的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(12): 1047-1049.
- [26] 邵莉莉, 张凌燕, 田义洲, 等. 自拟减毒抑癌汤联合腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌合并恶性腹腔积液临床观察[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(8): 635-638.

(收稿日期: 2020-01-27, 修回日期: 2020-03-17)

引用本文: 周娟, 杨宝艳, 张政梅. miR-18a 靶向 WNT2B 对子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. *安徽医药*, 2022, 26(4): 795-800. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.035.

◇ 临床医学 ◇



miR-18a 靶向 WNT2B 对子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响研究

周娟, 杨宝艳, 张政梅

作者单位: 延安市人民医院妇产科, 陕西 延安 716000

通信作者: 张政梅, 女, 副主任医师, 研究方向妇产科, Email: ee868q@163.com

摘要: **目的** 观察微小核糖核酸-18a(miR-18a)靶向 WNT家族成员 2B(WNT2B)对子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响。**方法** 于 2019 年 10 月至 2020 年 3 月研究 miR-18a 靶向 WNT2B 对子宫肌瘤细胞增殖和凋亡的影响;子宫肌瘤组织和正常子宫肌组织收集自延安市人民医院;在子宫肌瘤细胞中转染 miR-18a 模拟物(miR-18a mimics), qRT-PCR 方法检测 miR-18a 表达变化, 四甲基偶氮唑蓝(MTT)测定细胞增殖, 碘化丙啶(PI)单染法检测细胞周期变化, Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡变化, 蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、细胞周期数依赖性蛋白激酶 4(CDK4)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 原癌基因(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达变化。利用荧光素酶报告系统鉴定 miR-18a 与 WNT2B 的靶向关系。将 WNT2B 过表达载体与 miR-18a mimics 共转染到子宫肌瘤细胞中, 同样利用上述方法测定细胞增殖、周期以及凋亡变化。**结果** 与正常子宫肌细胞(1.00±0.10)比较, 子宫肌瘤细胞中 miR-18a 表达水平(0.52±0.06)下降;与 miR-NC 组(0.97±0.13)比较, 转染 miR-18a mimics 后的子宫肌瘤细胞中 miR-18a 表达水平(3.21±0.25)升高, 细胞增殖能力[A 值(0.44±0.06)比(0.26±0.03)]下降, 细胞 G1 期比例[(57.15±6.94)%比(72.21±4.15)%]升高, 细胞凋亡率[(6.38±0.41)%比(25.21±2.10)%]也升高, 细胞中 cyclin D1[(0.50±0.05)比(0.20±0.02)]、CDK4[(0.54±0.06)比(0.29±0.04)]、Bcl-2[(0.66±0.07)比(0.42±0.05)]蛋白表达水平下降, Bax[(0.47±0.05)比(0.82±0.09)]蛋白表达水平升高。miR-18a 靶向抑制子宫肌瘤细胞中 WNT2B 的表达。WNT2B 过表达载体提高上调 miR-18a 的子宫肌瘤细胞增殖能力, 降低细胞 G1 期比例, 减少细胞凋亡。**结论** miR-18a 靶向抑制 WNT2B 表达降低子宫肌瘤细胞增殖能力并诱导细胞凋亡。

关键词: 子宫肿瘤; 平滑肌瘤; 凋亡; 增殖; 微小核糖核酸-18a; WNT 家族成员 2B

Effect of miR-18a targeting WNT2B on the proliferation and apoptosis of uterine fibroid cells

ZHOU Juan, YANG Baoyan, ZHANG Zhengmei

Author Affiliation: Department of Obstetrics and Gynecology, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of microRNA-18a (miR-18a) targeting WNT family member 2B (WNT2B) on the proliferation and apoptosis of uterine fibroid cells. **Methods** The effect of miR-18a targeting WNT2B on the proliferation and apoptosis of uterine fibroid cells was studied from October 2019 to March 2020. Uterine fibroids and normal uterine muscle tissues were collected from Yan'an People's Hospital. Uterine fibroid cells were transfected with miR-18a mimics, and the expression changes of miR-18a were detected by qRT-PCR. Cell proliferation was measured by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT), cell cycle changes were detected by propidium iodide (PI) single staining, apoptosis changes were detected by Annexin V-FITC/PI double staining, and cyclin D1, cell cycle number-dependent protein kinase 4 (CDK4), B-cell lymphoma/leukemia-2 proto-oncogene (Bcl-2), and Bcl-2-related X protein