

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.01.029

❖ 临床研究 ❖

紫杉醇 3 周给药联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者 miR-564、miR-219 表达及预后的影响

刘真¹, 陈诚²

(1. 四川友谊医院肿瘤科, 四川 成都 610066; 2. 彭州市人民医院胸外科, 四川 成都 611930)

【摘要】目的: 分析紫杉醇 3 周给药联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者癌组织 miR-564、miR-219 表达及预后的影响。**方法:** 将 106 例非小细胞肺癌患者, 依据治疗方案不同分为观察组 ($n = 53$) 和对照组 ($n = 53$)。观察组行紫杉醇 3 周给药联合顺铂化疗, 紫杉醇第 1 天给药 $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$, 顺铂第 2 天给药 75 mg/m^2 , 21 d 为 1 个周期; 对照组行紫杉醇每周给药联合顺铂化疗, 紫杉醇第 1、8、15 天给药, 静脉滴注 $45 \sim 60 \text{ mg/m}^2$, 顺铂第 2 天给药, 静脉滴注 75 mg/m^2 , 21 d 为 1 个周期; 两组均重复 6 个周期。治疗前后取两组的癌组织, 以 qRT-PCR 法测定组织中 miR-564 和 miR-219 表达, 并比较两组患者近期疗效、远期疗效和不良反应发生情况。**结果:** 与治疗前比较, 治疗后两组患者肺癌组织 miR-219、miR-564 表达水平均升高 ($P < 0.05$), 但组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组近期疗效、1 年生存率、复发率和转移率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组不良反应比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 紫杉醇 3 周与每周给药联合顺铂化疗方案都可以改善非小细胞肺癌患者癌组织 miR-564、miR-219 表达水平, 但对患者近期疗效、远期疗效和不良反应影响无明显差异。

【关键词】 紫杉醇联合顺铂化疗; 非小细胞肺癌; miR-564; miR-219; 给药周期; 预后

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A

Effects of three-week paclitaxel administration combined with cisplatin chemotherapy on the expression and prognosis of miR-564 and miR-219 in patients with non-small cell lung cancer

LIU Zhen¹, CHEN Cheng²

(1. Department of Oncology, Sichuan Friendship Hospital, Chengdu 610066; 2. Department of Thoracic Surgery, Pengzhou People's Hospital, Chengdu 611930, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the effects of three-week administration of paclitaxel combined with cisplatin chemotherapy on the expression and prognosis of miR-564 and miR-219 in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** 106 patients with non-small cell lung cancer were divided into observation group ($n = 53$) and control group ($n = 53$) according to different treatment schemes. The observation group was given paclitaxel for three weeks combined with cisplatin chemotherapy. Paclitaxel was given $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ on the first day, and cisplatin was given 75 mg/m^2 on the second day. 21 days was a cycle. The control group received weekly paclitaxel plus cisplatin chemotherapy. Paclitaxel was administered on the 1, 8 and 15 days, $45 \sim 60 \text{ mg/m}^2$ intravenously, and cisplatin was administered on the second day, 75 mg/m^2 intravenously. 21 days was a cycle, and both groups repeated 6 cycles. The expressions of miR-564 and miR-219 in the cancer tissues of the two groups were detected by qRT-PCR before and after treatment, and the short-term efficacy, long-term efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** Compared with that before treatment, the expression levels of miR-219 and miR-564 in lung cancer tissues of the two groups increased after treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in short-term efficacy, 1-year survival rate, recurrence rate and metastasis rate between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Paclitaxel for three weeks or weekly combined with cisplatin chemotherapy can improve the expression of miR-564 and miR-219 in non-small cell lung cancer patients, and there is no significant difference in short-term efficacy, long-term efficacy and adverse reactions.

【Key words】 Paclitaxel combined with cisplatin; Non-small cell lung cancer; miR-564; miR-219; Administration period; Prognosis

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是一种恶性程度较高, 病情进展速度较快的

肺癌类型^[1-2],其初期症状不典型,所以确诊时已进展为中晚期,导致患者错过最佳治疗时机,预后不佳^[3-4]。目前,临床对于中晚期 NSCLC 患者以化疗为主^[5]。化疗是目前临床常用的灭杀肿瘤、控制病灶转移和复发的有效手段,已经广泛应用于非小细胞的治疗,并取得确切疗效^[6]。但化疗周期一般较长,单一化疗手段由于用药剂量较大,常常会给患者带来巨大的毒副作用^[7]。于是,为综合考虑治疗效果和毒副作用,近年来化疗方案已逐渐转向综合方案,紫杉醇作为一种新型的化疗药物,在临床上常与铂类药物联合应用,针对一些铂类耐药的肿瘤细胞疗效较好。但紫杉醇给药周期不同,其治疗效果及毒副作用可能会有所差异。本研究旨在分析紫杉醇3周给药联合顺铂化疗对非小细胞肺癌患者癌组织 miR-564、miR-219 表达及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年1月四川友谊医院收治的106例NSCLC手术患者作为研究对象,依据治疗方案不同分为观察组和对照组,每组各53例。纳入标准:(1)符合《非小细胞肺癌规范化的诊断和分期治疗》^[8]的相关诊断标准,经影像学检查和病理学分析确诊;(2)患者年龄18~75岁;(3)近1个月内未进行其他放化疗治疗者;(4)患者自愿参与。排除标准:(1)合并小细胞肺癌者;(2)合并其他恶性病变者;(3)既往药物过敏史者;(4)心、肝、肾等脏器功能疾病者;(5)中途放弃治疗或死亡者。对照组中,男性40例,女性13例;年龄(54.07±8.64)岁;肿瘤位置:上叶21例,中叶18例,下叶14例;肿瘤类型:腺癌25例,鳞癌19例,其他9例。观察组中,男性38例,女性15例;年龄(55.13±9.12)岁;肿瘤位置:上叶23例,中叶16例,下叶14例;肿瘤类型:腺癌27例,鳞癌18例,其他8例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

对照组患者术后予以紫杉醇每周给药联合顺铂化疗:紫杉醇第1、8、15天给药,经静脉滴注45~60 mg/m²,顺铂第2天给药,静脉滴注75 mg/m²,21 d为1个周期,重复6个周期。观察组患者采用紫杉醇3周给药联合顺铂化疗方案:紫杉醇第1天给药135~175 mg/m²,顺铂第2天给药75 mg/m²,21 d为1个周期,重复6个周期。

1.3 观察指标

(1)miR-564、miR-219 表达:化疗前后于纤维支

气管镜下活检取材,并于取样后经10%中性福尔马林固定、石蜡包埋,以德国 Leica PM 2135 切片切片机切片,以qRT-PCR法首先提取切片组织中总RNA,并鉴定总RNA浓度。然后依据miR-219、miR-564各自的反转录引物进行反转录,之后进行聚合酶链扩增反应将反转录产物扩增,最后依据Livak法计算miR-219、miR-564的相对表达量,检测3次,记录平均值^[9]。(2)近期和远期疗效:化疗周期结束后随访两组患者,记录其肿瘤病灶情况、肿瘤复发、转移情况,并记录、统计患者生存、死亡情况。(3)不良反应:观察并记录两组患者在化疗期间表现出的不良反应事件,包括骨髓抑制、胃肠道反应、肌肉疼痛、脱发等。

1.4 疗效判定

肿瘤病灶消失且至少维持4周为完全缓解;肿瘤病灶体积缩小一半以上至少维持4周,且在此期间无新肿瘤出现为部分缓解;肿瘤病灶体积扩大不足25%至少维持4周,且在4周内无新病灶出现为疾病稳定;肿瘤病灶体积扩大25%以上,或有新病灶出现为疾病进展^[10]。以完全缓解和部分缓解例数之和计算总有效率。

1.5 统计学分析

采用SPSS22.0软件进行数据处理与分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用完全随机设计 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肺癌组织 miR-564、miR-219 表达水平比较

治疗前,两组患者肺癌组织 miR-219、miR-564 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组肺癌组织 miR-219、miR-564 表达水平均提高($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者肺癌组织 miR-564、miR-219 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-219		miR-564	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	0.22±0.04	0.55±0.12*	0.23±0.05	0.61±0.13*
对照组($n=53$)	0.23±0.03	0.57±0.14*	0.24±0.03	0.65±0.17*
t 值	1.456	0.790	1.248	1.361
P 值	0.148	0.432	0.215	0.176

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患者近期疗效比较

两组患者治疗后总有效率比较,差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较 [n(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效
观察组 (n=53)	24(45.28)	20(37.74)	6(11.32)	3(5.66)	44(83.02)
对照组 (n=53)	22(41.51)	23(43.40)	6(11.32)	2(3.77)	45(84.90)
χ^2 值					0.070
P 值					0.791

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应主要集中于胃肠道反应、骨髓抑制、脱发和肌肉疼痛,组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者不良反应情况比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	脱发	腹泻	肌肉疼痛	骨髓抑制
观察组 (n=53)	19(35.85)	35(66.08)	22(41.51)	24(45.28)	25(47.17)
对照组 (n=53)	21(39.62)	37(69.81)	24(45.28)	27(50.94)	29(54.72)
χ^2 值	0.161	0.173	0.154	0.340	0.604
P 值	0.698	0.677	0.695	0.560	0.437

2.4 两组患者远期疗效比较

两组患者 1 年生存率、复发率和转移率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者远期疗效比较 [n(%)]

组别	1 年生存	复发	转移
观察组 (n=53)	47(88.68)	13(24.53)	10(18.87)
对照组 (n=53)	44(83.02)	15(28.30)	9(16.98)
χ^2 值	0.699	0.194	0.064
P 值	0.403	0.659	0.800

3 讨论

随着目前 NSCLC 生物学研究的不断深入,多种新型化疗方案进入临床试验阶段,并逐渐应用于实践,多种药物联合化疗是临床研究的重点方向。顺铂作为临床常用的化疗药物,主要通过破坏肿瘤细胞的 DNA 结合从而达到破坏肿瘤细胞 DNA 的功能,对癌细胞的有丝分裂过程起到抑制作用。除此之外,顺铂还会与正常细胞 DNA 反应,在人体内累积,对人体正常的生理活动造成干扰,最常见的副作用表现为肾、耳和神经毒性。因此,单独使用顺铂化疗其用药浓度对人体造成的损伤是临床考虑的重点问题^[11-12]。紫杉醇是一种编号为 K172 的紫杉树皮提取物,1967 年该物质的细胞毒性和抗肿瘤活性研究结果首次向社会展示。研究^[13]发现,紫杉醇对癌细胞具有较强的诱杀作用,主要是通过破坏微管蛋白和其二聚体的动态平衡实现。近年来,紫杉醇与

顺铂联合化疗方案逐渐受到临床医师的关注,但具体哪种方案治疗效果更好尚无统一论。因此紫杉醇不同的给药周期成为近年临床研究的热点。本研究对比了紫杉醇 3 周给药与每周给药对 NSCLC 患者 miR-564、miR-219 表达水平及预后的影响。

miR-219 是一种与人脑胶质瘤密切相关,可通过多个靶点控制人脑胶质瘤的微小核苷酸。林海永等^[14]研究发现,miR-219 与 NSCLC 患者的病情严重程度及预后密切相关,且 NSCLC 患者 miR-219 与正常患者比较呈现出低表达。miR-564 作为一种新发现的微小核苷酸,主要表达于内皮细胞,现已被证实其在乳腺癌、结肠癌以及胃癌等肿瘤组织中出现表达下调现象,且已被证实其与肿瘤细胞的增殖、侵袭等密切相关^[15-16]。本研究结果显示,治疗后,两组 miR-219、miR-564 的表达水平均提高 ($P < 0.05$),但组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示紫杉醇 3 周给药与每周给药均能改善患者的 miR-219、miR-564 水平,但不同给药方式对其表达水平没有影响。分析其原因,紫杉醇对肿瘤细胞的生长和增殖具有一定的抑制作用,因此可通过抑制肿瘤细胞增殖诱导肿瘤细胞凋亡,从而降低肿瘤的恶性程度,达到改善 miR-219、miR-564 表达水平的目的。本研究结果发现,两组患者近期疗效、1 年生存率、转移率、复发率和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示紫杉醇 3 周给药与每周给药方案联合顺铂化疗对 NSCLC 患者的预后均具有一定的改善效果,且并无优劣之分。分析紫杉醇与顺铂联合化疗对 NSCLC 患者预后的有效性,一方面顺铂可以通过破坏肿瘤细胞的 DNA 功能,来抑制肿瘤细胞的生长分裂;另一方面紫杉醇可作用于巨噬细胞,调节机体免疫功能,促进细胞因子释放,对肿瘤细胞起到一定的杀伤或抑制作用。

综上,紫杉醇 3 周给药与每周给药联合顺铂对 NSCLC 患者的化疗效果并无明显优劣之分,均能够改善患者的 miR-219、miR-564 表达水平,对患者预后效果均较为理想,毒副作用均在正常可控范围内。该研究可以为不同患者提供可供选择的多种给药方案,但对于不同病变程度患者紫杉醇和顺铂的用药剂量选择仍是临床面临的难题,所以后续需要针对不同病变程度患者展开进一步研究,以优化化疗方案。

参考文献

[1] 方秋红. 非小细胞肺癌患者抗 PD-1 抗体致免疫相关肺炎与合并基础间质性肺疾病相关性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 344.
[2] Weiss JM, Pennell N, Deal AM, et al. Nab-paclitaxel in older pa-

- tients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy [J]. *Cancer*, 2020, 126(5):1060-1067.
- [3] 彭林,王静宇,张小陆,等. 养正消积胶囊联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(9):941-944,984.
- [4] 郝志鹏,付向宁,马爽,等. 注射用核糖核酸Ⅱ联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌效果及安全性的多中心回顾性对照研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(7):485-491.
- [5] Mittal A, Malik PS, Kumar S, *et al.* Dose-dense paclitaxel and carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for stage IIB/IIIA non-small cell lung cancer-a phase II trial [J]. *Clinical Oncology*, 2021, 33(12):e553-e560.
- [6] 秦叔逵,苗静,韩宝惠,等. 重组人血管内皮抑制素联合常用含铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的Ⅳ期临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(4):6-15.
- [7] 李雅芳,王勇. 培美曲塞注射剂与多西他赛注射剂治疗非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(12):5-7.
- [8] Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, *et al.* Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second-or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1103 ultimate study [J]. *European Journal of Cancer*, 2020, 131:27-36.
- [9] Mon MM, Srisomsap C, Chokchaichamnankit D, *et al.* Serum proteomic profiling reveals differentially expressed IGHG3 and A1AG1 as potential predictors of chemotherapeutic response in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Research*, 2021, 41(4):1871-1882.
- [10] 刘秋华,林榕波. 实体瘤疗效评价标准(RECIST)指南1.1版 [C]. 厦门:第十二届全国临床肿瘤学大会暨2009年CSCO学术年会, 2009:451.
- [11] 叶海南,车佳. YM-155协同顺铂杀伤非小细胞肺癌细胞的机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(17):2160-2165.
- [12] Kaoru K, Hideo K, Takashi S, *et al.* Randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with completely resected non-small cell lung cancer: TORC 0503 [J]. *Lung Cancer*, 2020, 141:32-36.
- [13] 孙红亚,李纪鹏,邵静萍. 紫杉醇通过上调 miR-7 抑制非小细胞肺癌细胞的抗增殖作用并促进其凋亡的应用研究[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(1):14-16.
- [14] 林海永,李世嘉,黄为福,等. 非小细胞肺癌组织中 miR-219 和环氧合酶-2 表达水平联合预测新辅助化疗患者预后的价值 [J]. *海南医学*, 2016, 27(20):3289-3292.
- [15] Ge Y, Xie T, Yang B, *et al.* Correlation between miR-564, TGF- β 1, and radiation-induced lung injury [J]. *Oncology and Translational Medicine*, 2019, 5(5):204-210.
- [16] Jiang CM, Shen F, Du JM, *et al.* MicroRNA-564 is downregulated in glioblastoma and inhibited proliferation and invasion of glioblastoma cells by targeting TGF- β 1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56200-56208.
- (收稿日期:2022-09-05 修回日期:2022-10-08)
- (上接第117页)
- [12] Pttottii C, David J. An evidence-based approach to nonoperative management of traumatic hemorrhagic shock in the emergency department [J]. *Emergency Medicine Practice*, 2020, 22(11):1-24.
- [13] Albreiki M, Voegeli D. Permissive hypotensive resuscitation in adult patients with traumatic haemorrhagic shock: a systematic review [J]. *European Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2017, 44(6):191-202.
- [14] 王笑然,王晓慧,逢冬,等. 修正创伤评分结合血红蛋白对急诊创伤患者转入重症监护治疗病房的预测作用[J]. *职业卫生与应急救援*, 2019, 37(6):578-581.
- [15] 陈鑫. 损伤严重度评分联合 D-二聚体对创伤患者死亡率的预测价值研究[D]. 广州:南方医科大学, 2018.
- [16] Patriaeca C, Clerici CA. Traumatic shock and electroshock: the difficult relationship between anatomic pathology and psychiatry in the early 20(th) century [J]. *Pathologica*, 2019, 111(2):79-85.
- [17] Ruiz IA, Squair JW, Phillips AA, *et al.* Incidence and natural progression of neurogenic shock after traumatic spinal cord injury [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2018, 35(3):461-466.
- [18] Owattanapaich N, Chittawatanarat K, Benyakorn T, *et al.* Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis. [J]. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2018, 26(1):107.
- [19] 张浩强,叶超,毛露,等. 血管紧张素转换酶2-血管紧张素(1-7)-Mas受体轴与高血压的相关性研究[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(2):141-143.
- [20] 吴元刚,曾羿,李明明,等. 不同阶段骨关节炎滑膜组织中肾素、血管紧张素转换酶及血管紧张素受体1、2的表达研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(3):362-366.
- [21] 杨吕,黄煜,何庆. 调控血管紧张素转化酶2-血管紧张素(1-7)-Mas轴是心脏重构和心力衰竭治疗的新靶点[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(11):1425-1428.
- [22] Graham K, Moon-massat PF, Unger EC. Dodecafluoropentane emulsion (DDFPE) as a resuscitation fluid for treatment of hemorrhagic shock and traumatic brain injury: a review [J]. *Shock*, 2019, 52(1s):50-54.
- (收稿日期:2022-07-28 修回日期:2022-09-27)