

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.022

奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者血浆 miR-21 表达的影响 *

严海 黄丹 胡清林 黄昊 张勇 史云天

(成都医学院第一附属医院 胃肠外科 四川 成都 617000)

摘要 目的:探讨奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥对晚期结肠癌患者血浆微小 RNA-21(miR-21)表达水平的影响及疗效。**方法:**选择 2013 年 6 月至 2016 年 6 月我院接诊的 90 例晚期结肠癌患者,随机分为替吉奥组和卡培他滨组,每组 45 例。替吉奥组患者采用奥沙利铂联合替吉奥治疗,卡培他滨组患者采用奥沙利铂联合卡培他滨治疗。观察并比较两组患者治疗前后血清白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ)及 miR-21 水平变化、客观缓解率(ORR)以及不良反应。**结果:**治疗后,替吉奥组患者血清 IL-2、TNF- α 及 INF- γ 水平均高于卡培他滨组,而血浆 miR-21 水平低于卡培他滨组,差异具有统计学意义($P<0.05$);替吉奥组客观缓解率(ORR)高于卡培他滨组,而不良反应总发生率低于卡培他滨组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**与卡培他滨相比,奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结肠癌的效果显著,可有效提高患者免疫力,抑制肿瘤发展,且不良反应较少,值得临床推广。

关键词:晚期结肠癌;奥沙利铂;卡培他滨;替吉奥

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)17-3291-04

Effects of Oxaliplatin Combined with Capecitabine/ Tegafur on Expressions of MiR-21 in Patients with Advanced Colon Cancer*

YAN Hai, HUANG Dan, HU Qing-lin, HUANG Hao, ZHANG Yong, SHI Yun-tian

(Department of gastrointestinal surgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 617000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of oxaliplatin combined with capecitabine and tegafur on the expressions of microRNA-21(miR-21) in patients with advanced colon cancer and its curative efficacy. **Methods:** 90 patients with advanced colon cancer who were treated in our hospital from June 2013 to June 2016 were selected and randomly divided into the tegafur group and capecitabine group, with 45 cases in each group. The patients in the tegafur group were treated with oxaliplatin and tegafur, while the patients in the capecitabine group were treated with oxaliplatin and capecitabine. Then the serum levels of IL-2, TNF- α and INF- γ , and the expressions of miR-21, and the ORR and adverse reactions between the two groups were observed and compared before and after the treatment. **Results:** After the treatment, the serum levels of interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- α (INF- γ) of patients in the tegafur group were higher than those of the capecitabine group, while the expression of miR-21 was lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); The objective response rate (ORR) in the tegafur group was higher than that of the capecitabine group, while the incidence of adverse reactions was lower, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared with capecitabine, oxaliplatin and tegafur has better clinical efficacy on the treatment of advanced colon cancer, which can improve the immune functions of patients and inhibit the expansions of tumor, with less adverse reactions, and it is worthy of clinical application.

Key words: Advanced colon cancer; Oxaliplatin; Capecitabine; Tegafur

Chinese Library Classification (CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3291-04

前言

近年来,结肠癌已成为临床上高发病率、高死亡率的恶性肿瘤疾病,有报道提出,大约有 35%左右的患者在确诊时已处于晚期,50%左右的患者在经过手术后极易复发^[1]。在此类患者的治疗中,化疗方案起着关键性作用。目前临床上多使用奥沙利铂联合卡培他滨的方案治疗,取得一定治疗效果,但所致

的不良反应较多,对预后造成影响,也无法满足临床需求^[2]。替吉奥胶囊属新型口服氟尿嘧啶类衍生物抗代谢药物,其具有防止形成血栓、安全性高、用药方便等特点^[3]。本次研究旨在观察在晚期结肠癌患者中应用奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(080278)

作者简介:严海(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:胃肠外科,电话:15680799927

(收稿日期:2016-12-10 接受日期:2016-12-30)

1.1 一般资料

选择 2013 年 6 月至 2016 年 6 月我院接诊的 90 例晚期结肠癌患者。纳入标准:① 经过组织病理确诊为结肠癌^[5],TNM 分期结果为 IIIb~IV 期;② 存在明确观察指标,至少有 1 个可通过 MRI 或 CT 测量的病灶;③ 预计生存期≥ 3 个月;④ 骨髓储备正常;⑤ 知情、同意此次研究。排除标准:① 肝、脑、肾功能异常;②

存在第 2 种原发肿瘤;③ 中枢神经转移病灶;④ 对试验药物过敏。通过随机数表法分为替吉奥组、卡培他滨组,各 45 例。本次研究已在我院伦理委员会批准下实施,两组患者在性别、年龄、BMI、体力状况 ECOG 评分、病理类型、肿瘤分期、转移部位上差异不明显($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between two groups

Items	Tegafur group (n=45)	Capecitabine group(n=45)
Gender (male/female)	23/22	25/20
Age (years)	47.38± 4.39	47.81± 4.07
BMI	17.61± 2.12	17.70± 2.04
ECOG (scores)	1.07± 0.28	1.13± 0.24
Pathological classification (n, %)	Moderately differentiated adenocarcinoma	17(37.78)
	Well differentiated adenocarcinoma	21(46.67)
	Mucinous carcinoma	7(15.56)
Clinical stages (n, %)	IIIb	12(26.67)
	IV	33(73.33)
		16(35.56)
		23(51.11)
		6(13.33)
		14(31.11)
		31(68.69)

1.2 方法

替吉奥组:第 1 d,使用 130 mg/m² 的奥沙利铂(规格 100 mL:0.1 g,批号 130518,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20050962)加入 500 mL 50 g/L 的葡萄糖注射液中进行 3 h 时的静脉滴注;根据患者体表面积确认替吉奥胶囊(规格 25 mg,批号 15121196,厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20113281)使用剂量:体表面积>1.5 m²,60 mg/次;体表面积 1.25~1.50 m²,50 mg/次;体表面积<1.25 m²,40 mg/次;均 2 次/d,治疗 14 d 后,停药 7 d。卡培他滨组:奥沙利铂使用方式和替吉奥组相同;卡培他滨(规格 0.5 g,批号 130512,厂家:齐鲁制药有限公司,国药准字 H20133361)静脉滴注,使用剂量为 2500 mg/m²,治疗 14 d 后,停药 7 d。两组患者均以 21 d 为 1 个周期。连续治疗 2 个周期。

1.3 观察指标

在治疗前 1 周以及治疗后 2 周抽取清晨空腹静脉血,血清白介素(IL)-2、肿瘤坏死因子(TNF)-α、干扰素(INF)-γ 的检测使用 ELISA 法,试剂盒购于上海西唐生物科技供体所;使用 RT-PCR 法检测血浆微小 RNA(miR)-21 水平,试剂盒购于上

海吉玛制药技术有限公司;并记录治疗过程中不良反应发生率。

1.4 疗效评定

根据 WHO 疗效评定标准^[6]:完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤得到≥ 50%的缩小;稳定(SD):肿瘤面积得到<50%的缩小,或出现<25%的增大;疾病进展(PD):肿瘤面积发生≥ 25%的增大。客观缓解率(ORR)=完全缓解率+部分缓解率。

1.5 统计学分析

数据用 SPSS18.0 软件包处理,计量资料均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清 IL-2, TNF-α 及 INF-γ 水平比较

治疗前,两组患者血清 IL-2, TNF-α 及 INF-γ 水平无显著差异($P>0.05$);治疗后,两组患者血清 IL-2, TNF-α 及 INF-γ 水平均上升($P<0.05$),替吉奥组高于卡培他滨组高($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 IL-2, TNF-α 及 INF-γ 水平比较($\bar{x} \pm s$, U/mL)

Table 2 Comparison of serum levels of IL-2, TNF-α and INF-γ between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, U/mL)

Groups		IL-2	TNF-α	INF-γ
Tegafur group (n=45)	Before treatment	51.28± 4.51	42.65± 3.75	14.23± 2.46
	After treatment	71.93± 7.24**	67.54± 5.69**	27.46± 3.43**
Capecitabine group (n=45)	Before treatment	51.43± 4.37	42.74± 3.68	14.30± 2.31
	After treatment	63.40± 6.12*	59.21± 4.22*	19.03± 2.75*

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$; compared with capecitabine group after treatment, ** $P<0.05$.

2.2 两组患者治疗前后血浆 miR-21 水平比较

治疗前,两组患者血浆 miR-21 水平无显著差异($P>0.05$),治疗后,两组患者均发生降低($P<0.05$),替吉奥组血浆

miR-21 水平低于卡培他滨组($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组临床疗效比较

替吉奥组客观缓解率高于卡培他滨组($P<0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血浆 miR-21 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of expressions of miR-21 between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	miR-21
Tegafur group (n=45)	Before treatment
	9.32 $\pm$ 1.38
Capecitabine group (n=45)	After treatment
	3.52 $\pm$ 0.46 ^{*#}
Tegafur group (n=45)	Before treatment
	9.37 $\pm$ 1.35
Capecitabine group (n=45)	After treatment
	6.71 $\pm$ 0.64 [*]

Note: compared with before treatment, ^{*}P<0.05; compared with capecitabine group after treatment, [#]P<0.05.

表 4 两组临床疗效比较(例,%)

Table 4 Comparison of clinical therapeutic effect between the two groups (n, %)

Groups	CR	PR	SD	PD	ORR
Tegafur group (n=45)	3(6.67)	27(60.00)	10(22.22)	5(11.11)	30(66.67) [*]
Capecitabine group (n=45)	1(2.22)	18(40.00)	17(37.78)	9(20.00)	19(42.22)

Note: compared with capecitabine group, ^{*}P<0.05.

2.4 两组患者不良反应比较

见表 5。

替吉奥组不良反应总发生率低于卡培他滨组 (P<0.05),

表 5 两组患者不良反应比较(例,%)

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups (n, %)

Groups	Leuco penia	Thrombocy- topenia	Liver, renal dysfunction	Gastrointesti- nal reaction	Bone marrow suppression	Pigmentation	Total incidence rate
Tegafur group (n=45)	4(8.89)	5(11.11)	2(4.44)	3(6.67)	0(0.00)	3(6.67)	17(37.78) [*]
Capecitabine group (n=45)	6(13.33)	7(15.56)	5(11.11)	7(15.56)	1(2.22)	2(4.44)	28(62.22)

Note: compared with capecitabine group, ^{*}P<0.05.

3 讨论

奥沙利铂属第三代铂类抗癌药物,其广谱体外细胞毒性、体内抗肿瘤活性较强,同时也是结肠癌患者的常用治疗药物^[7,8]。该药物以 DNA 作为靶点,主要是对 DNA 造成损伤,并对 DNA 复制其产生破坏作用,令肿瘤细胞凋亡^[9]。由于氟尿嘧啶需要持续输入治疗,奥沙利铂联合氟尿嘧啶类化疗药物卡培他滨的治疗效果并不理想^[10]。替吉奥胶囊主要由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成。替加氟的毒性较低,仅有氟尿嘧啶的 1/7~1/4,且有报道指出,替加氟代谢所产生的 γ -羟丁酸、 γ 丁内酯具有抗血管生成效果^[11];吉美嘧啶属有效的氟尿嘧啶降解酶抑制剂,可使氟尿嘧啶时间得到延长^[12];其中奥替拉西钾可对肠道粘膜细胞内的乳酸核糖转移酶产生抑制作用,并可阻断氟尿嘧啶的磷酸化,而氟尿嘧啶的磷酸化产物是造成患者出现胃肠道不适的主要原因^[13,14]。本研究结果显示,替吉奥组客观缓解率高于卡培他滨组,且不良反应发生率低于卡培他滨组。结果说明,奥沙利铂联合替吉奥所得到的治疗效果更好,可降低不良反应发生率,提高患者耐受性、依从性。

在肿瘤患者的抗肿瘤机制中,细胞免疫发挥着重要的作用,其中 IL-2、TNF- α 、INF- γ 等细胞因子调节机制十分关键。在早期癌症患者中,IL-2、TNF- α 、INF- γ 的水平比晚期癌症患者高,主要是由于在晚期癌症患者中,细胞免疫功能存在障碍,进而对患者抵抗力、免疫力造成影响^[15,16]。然而在化疗过程中,患者的机体细胞免疫功能会进一步遭受到损伤。因此需增加患者产生细胞因子的能力,以提高免疫力、抵抗力至关重要。本研究结果显示,替吉奥组 IL-2、TNF- α 、INF- γ 水平明显比卡培他

滨组要高,说明联合替吉奥在增加患者抗肿瘤免疫力上更具有优势。

miRNA 作为内源性非蛋白质编码的 RNA 分子,长度约为 18~24 个核苷酸,在进化过程中保守性较高。在近年来对肿瘤学的诊断和治疗领域中,miRNA 已成为一个新的研究热点,微小 RNA 和肿瘤的生物学、病理过程之间关系密切,包括细胞分化、增值、转移、凋亡,属一类具有组织特异性较高的生物标记物^[18]。miR-21 是比较早发现的 miRNA 之一,在实体肿瘤中是种常见的高表达的 miRNA,在肿瘤的发生、发展过程中可能具有发挥癌基因的效果。有学者提出,在肿瘤治疗中,可将 miRNA 作为潜在靶点^[17]。Xu L 等^[19]研究表明,使用抗 miR-21 的 AMOs 可加强胆管癌细胞对吉西他滨的敏感性。Ren W 等^[20]研究显示,miR-21 可对舌鳞状细胞癌细胞对顺铂的敏感性产生调节作用,并提出其可能作为舌鳞状细胞癌的潜在治疗靶点这一观点。而在结肠癌中,Deng J 等^[21]实验提出,敲除 miR-21 的表达,可加强结肠癌细胞 HT-29 对氟尿嘧啶的化疗敏感性。并且在结肠癌组织中高水平的 miR-21 表达和结肠癌的不良预后、辅助化疗反应之间也存在和密切的关系^[22]。本研究结果显示两组患者血浆 miR-21 水平均得到降低,提示其表达水平可能和治疗效果存在着相关关系,而替吉奥组血浆 miR-21 水平明显比卡培他滨组低,这可能是奥沙利铂联合替吉奥可更有效的抑制肿瘤发展,不良反应较低,因此在血浆 miR-21 水平的降低程度上更明显。

综上所述,在晚期结肠癌患者中应用奥沙利铂联合替吉奥效果显著,可有效提高免疫力、改善临床疗效、抑制肿瘤发展,且不良反应低,值得推广。

参 考 文 献(References)

- [1] Bergquist JR, Thiels CA, Spindler BA, et al. Benefit of Postresection Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer in Octogenarians: Analysis of the National Cancer Database [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12): 1142-1149
- [2] Daly MC, Hanseman DJ, Abbott DE, et al. Hospital Variability in Use of Adjuvant Chemotherapy for Patients with Stage 2 and 3 Colon Cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12): 1134-1141
- [3] Lonardi S, Sobrero A, Rosati G, et al. Phase III trial comparing 3-6 months of adjuvant FOLFOX4/XELOX in stage II-III colon cancer: safety and compliance in the TOSCA trial [J]. Ann Oncol, 2016, 27 (11): 2074-2081
- [4] Hu JM, Chou YC, Wu CC, et al. Adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil for more than 1 year improves disease-free survival for low-risk Stage II colon cancer [J]. J Chin Med Assoc, 2016, 79(9): 477-488
- [5] Wu ZD, Wu ZH. Surgery [M]. 7 Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 492
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [7] Liu Y, Bi T, Wang Z, et al. Oxymatrine synergistically enhances anti-tumor activity of oxaliplatin in colon carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Apoptosis, 2016, 21(12): 1398-1407
- [8] Song N, Pogue-Geile KL, Gavin PG, et al. Clinical Outcome From Oxaliplatin Treatment in Stage II/III Colon Cancer According to Intrinsic Subtypes: Secondary Analysis of NSABP C-07/NRG Oncology Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(9): 1162-1169
- [9] Kubicka S. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial[J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192(7): 505-506
- [10] Yoshimatsu K, Yokomizo H, Yano Y, et al. A Case of Stage IV Colon Cancer Relapsed 10 Years after Curative Resection with Adjuvant Chemotherapy Using Long-Term, Low-Dose Leucovorin and 5-Fluorouracil (LV/5-FU)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(10): 1256-1258
- [11] Sadahiro S, Tsuchiya T, Sasaki K, et al. Randomized phase III trial of treatment duration for oral uracil and tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for patients with stage IIB/III colon cancer: final results of JFMC33-0502[J]. Ann Oncol, 2015, 26(11): 2274-2280
- [12] Yamamoto T, Miyazaki T, Kurashima Y, et al. A Case Report of Successful Chemotherapy with Tegafur/Gimeracil/Oteracil and Nab-Paclitaxel for Gastric Cancer with Chronic Renal Failure[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42(6): 735-738
- [13] Tsuchiya T, Sadahiro S, Sasaki K, et al. Safety analysis of two different regimens of uracil-tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for high-risk stage II and III colon cancer in a phase III trial comparing 6 with 18 months of treatment: JFMC33-0502 trial [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(6): 1253-1261
- [14] Okamoto K, Kobayashi M, Maeda H, et al. A case of stage IV colon cancer effectively treated with tegafur uracil/calcium folinate in a patient on hemodialysis [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39 (7): 1151-1153
- [15] Deo VK, Kato T, Park EY. Virus-Like Particles Displaying Recombinant Short-Chain Fragment Region and Interleukin 2 for Targeting Colon Cancer Tumors and Attracting Macrophages [J]. J Pharm Sci, 2016, 105(5): 1614-1622
- [16] Liu YL, Yang XM, Li YY, et al. Effect of ginkgol on the serum levels of IFN- γ , IL-2 and TNF- α in cisplatin chemotherapied Heps hepatocarcinoma xenografts [J]. Journal of Jiangsu University(Medicine Edition), 2016, 26(02): 98-101
- [17] 邹臣丹, 吴明娟, 李强, 等. microRNA-125b 抑制结肠癌细胞增殖的研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(2): 238-241
- [17] Zou Chen-dan, Wu Ming-juan, Li Qiang, et al. miR-125b Suppresses the Proliferation of Colon Cancer Cells [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(2): 238-241
- [18] Huang C, Liu H, Gong XL, et al. Expression of DNA methyltransferases and target microRNAs in human tissue samples related to sporadic colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5): 2705-2714
- [19] Xu L, Huang Y, Chen D, et al. Downregulation of miR-21 increases cisplatin sensitivity of non-small-cell lungcancer [J]. Cancer Genet, 2014, 207(5): 214-220
- [20] Ren W, Wang X, Gao L, et al. MiR-21 modulates chemosensitivity of tongue squamous cell carcinoma cells to cisplatin by targeting PD-CD4[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 390(1-2): 253-262
- [21] Deng J, Lei W, Fu JC, et al. Down regulation of miR-21 increases cisplatin sensitivity of non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Genet, 2014, 207(5): 214-220
- [22] Oue N, Anami K, Schetter AJ, et al. High miR-21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in coloncancer [J]. Int J Cancer, 2014, 134 (8): 1926-1934