

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.022

食管癌根治术联合 TP 化疗对患者血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平的影响

王 智

西安医学院第二附属医院急诊科,陕西西安 710000

摘 要:目的 分析食管癌根治术联合 TP 化疗对患者血清 p53 抗体、微小 RNA(miR)-21 和 miR-205 水平的影响。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2018 年 3 月该院收治的食管癌患者 96 例为研究对象,随机分为观察组、对照组,每组 48 例。对照组仅接受食管癌根治术,观察组在此基础上术前接受 TP 化疗,记录两组手术一般情况,手术前后血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平及并发症发生情况。**结果** 观察组患者术中出血量低于对照组,而下床活动时间、住院时间短于对照组($P<0.05$),两组患者手术时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者手术后血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平均低于对照组($P<0.05$);观察组患者术后并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 食管癌根治术联合 TP 化疗治疗食管癌疗效较好,且能明显下调血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平,减少术后并发症,值得在临床推广应用。

关键词:食管癌根治术; TP 化疗; p53 抗体; 微小 RNA

中图法分类号:R605

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3627-03

Effects of radical resection with TP chemotherapy on serum p53 antibody, miR-21 and miR-205 levels in patients with esophagus cancer

WANG Zhi

Department of Emergency, Second Hospital Affiliated of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To analyze the effects of radical resection with TP chemotherapy on serum p53 antibody, microRNA (miR)-21 and miR-205 levels in patients with esophagus cancer. **Methods** A total of 96 patients with esophagus cancer who were admitted to the hospital from June 2015 to March 2018 were enrolled. They were randomly divided into observation group and control group, 48 cases in each group. The control group only underwent radical resection of esophagus cancer. On this basis, the observation group was given TP chemotherapy before surgery. The general surgical conditions, serum p53 antibody, miR-21, miR-205 levels and complications in both groups before and after surgery were recorded. **Results** The intraoperative blood loss in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), leaving bed time and hospital stays were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the operation time between the two groups ($P>0.05$). Serum p53 antibody, miR-21 and miR-205 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group after surgery ($P<0.05$). The incidence of postoperative complications in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of radical resection with TP chemotherapy is better on esophagus cancer, which could significantly down-regulate serum p53 antibody, miR-21 and miR-205 levels, reduce postoperative complications. It is worthy of clinical promotion and practice.

Key words: radical resection of esophagus cancer; TP chemotherapy; p53 antibody; microRNA

食管癌为发生在食管上皮组织的恶性肿瘤,近年来,该病的发病率呈逐年升高的趋势^[1]。单纯采用手术治疗食管癌效果不佳,而以紫杉醇、顺铂为主的联合化疗方案(TP)可消除微转移病灶,减小肿块,利于后期手术治疗^[2]。血清 p53 抗体是由肿瘤细胞坏死时释放到血液中,超过机体免疫耐受而产生的物质,具有较高的特异性。杨海平等^[3]研究显示,食管癌患者手术前后血清 p53 抗体发生动态变化,可作为食管鳞癌诊断与预后判断的重要标志物,监测 p53 抗体对

早期发现其复发与转移有重要临床参考价值。微小 RNA 既可作为抑癌基因下调原癌基因活性,也可作为癌基因下调抑癌基因活性^[4],在食管癌中存在着癌基因的过度表达及抑癌基因的缺失表达,其中微小 RNA-21(miR-21)、微小 RNA-205(miR-205)在近年来受到了越来越多的关注。ZHAO 等^[5]研究显示,miR-21 可通过靶向 PDCD4 和 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)而抑制食管腺癌失活,潘飞^[6]发现,miR-205 表达可促进食管癌放疗抵

抗作用。因此本研究选择血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 进行观察,主要分析食管癌根治术联合 TP 化疗对患者血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2018 年 3 月本院收治的 96 例食管癌患者为研究对象。纳入标准:(1)均经内镜检查、血液检查、腹部超声与头胸腹部 CT 等确诊为食管鳞癌;(2)未发生远处转移或接受其他抗肿瘤治疗;(3)对本研究内容知情且签署知情同意书。排除标准:(1)有胸腔手术史或合并其他类型肿瘤者;(2)合并严重血液系统疾病、感染性疾病、心力衰竭与重大手术史患者;(3)合并食管外转移者。采用随机数字表法将其分为观察组、对照组,每组 48 例。观察组中男 26 例,女 22 例;年龄 35~68 岁,平均(51.29±5.23)岁。对照组中男 25 例,女 23 例;年龄 37~65 岁,平均(51.34±5.16)岁。两组患者年龄、性别构成等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法 对照组患者仅接受开胸食管癌根治术:取左侧卧位,作腋中线与第 7 肋间切口为观察孔,腋后第 8 肋间作切口为超声孔,腋前线与第 5 肋间交点做切口为拉钩孔,肩胛下角线和第 8 肋间交点做切口为操作钳孔。于食管下端游离一段食管并以套带套住,分别向上、向下游离至颈部、食管裂孔,并扫除胸腔与各系统淋巴结。后改为平卧位,以气腹针穿刺,建立人工气腹,建立观察孔、主操作孔、超声刀孔、辅助操作孔。后游离胃向右至幽门,向左至贲门,清扫胃左淋巴结,于腔镜下应用直线切割缝合器,将胃裁剪为管状,将食管游离,气囊注水扩张食管裂孔,管状胃送入右侧胸腔,后于左侧胸锁乳突肌前缘做一切口,拉出管状胃,食管-胃端端吻合,闭合胸部、腹部与颈部手术切口。

观察组患者在术前接受辅助化疗,完成 2 周期 TP 化疗 1 个月后接受食管癌根治术(同对照组)。TP 化疗方案:紫杉醇(国药准字 H10980170,海口市制药厂有限公司)175 mg/m²,治疗时间为第 1 天、第 8 天;顺铂注射液(国药准字 H20043889,云南生物谷

灯盏花药业有限公司)30 mg/m²,治疗时间为第 1~4 天。在化疗期间,于第 4 天、第 9 天进行肝功能、肾功能及血常规复查,明确肝功能、肾功能损伤与骨髓抑制情况,每个化疗周期(8 d)后进行肝功能、肾功能、血常规与胸部 CT 复查,每个化疗周期间隔 4 周。

1.3 观察指标 记录两组患者手术一般情况(手术时间、术中出血量、下床活动时间、住院时间),手术前后血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平及并发症。血清指标测定方法:于术前(观察组于化疗前 2 d)、术后 7 d 采集清晨空腹静脉血 4 mL,离心分离血清。(1)取其中 2 mL 采用酶联免疫吸附试验测定血清 p53 抗体水平(试剂盒购自北京华美生物技术有限公司),参考值为 296 ng/L。(2)向另 1 份标本加入 1 mL Trizol 裂解液,充分离心震荡,提取总 RNA;采用 M-MLV 反转录试剂盒进行反转录,合成 cDNA;采用 qRT-PCR 测定 miR-21、miR-205 水平。qRT-PCR 以小核 RNA U6 为内参照,对目标基因进行归一化处理,对比相同样品目标基因的量,以相对定量法计算,相对表达量=2^{-ΔΔCt}。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件处理数据。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者手术一般情况比较 观察组患者术中出血量低于对照组,下床活动时间、住院时间短于对照组($P<0.05$),两组患者手术时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者手术一般情况比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	手术时间 (h)	术中出血量 (mL)	下床活动时间 (h)	住院时间 (d)
观察组	48	2.65±0.34	256.49±28.37	5.74±0.59	11.34±1.46
对照组	48	2.77±0.30	354.12±36.79	7.23±0.75	12.10±1.29
<i>t</i>		1.834	14.559	10.818	2.703
<i>P</i>		0.070	<0.001	<0.001	0.008

2.2 两组患者手术前后血清 p53 抗体、miR-21、miR-205 水平比较 观察组患者术后血清 p53 抗体及 miR-21、miR-205 水平均低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者手术前后血清 p53 抗体、miR-21、miR-205 水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	p53 抗体(ng/L)		miR-21		miR-205	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	48	315.42±32.69	108.74±12.63 [*]	0.87±0.09	0.54±0.07 [*]	0.73±0.09	0.48±0.06 [*]
对照组	48	320.88±33.17	149.42±15.76 [*]	0.91±0.12	0.68±0.09 [*]	0.75±0.08	0.52±0.07 [*]
<i>t</i>		0.812	13.955	1.848	8.507	1.151	3.006
<i>P</i>		0.419	<0.001	0.068	<0.001	0.253	0.003

注:与同组术前比较,^{*} $P<0.05$

2.3 两组患者并发症发生率比较 观察组患者术后并发症发生率为 4.17%(2/48),其中肺部感染、胃排空障碍各 1 例;对照组患者并发症发生率为 16.67%

(8/48),其中肺部感染、喉返神经损伤各 3 例,胃排空障碍、吻合口狭窄各 1 例。观察组患者并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.019, P<$

0.05)。

3 讨 论

食管癌在我国发病率较高,根治手术为其主要的治疗方法,然而多数食管癌患者早期症状不明显,在确诊时已达中晚期,需联合采用化疗,TP 为一种全身化疗方案。有研究发现,p53 这一抑癌基因与食管癌化疗敏感性有密切关系^[7]。miR-21、miR-205 在食管癌术后评估中的价值也得到了关注,ZHANG 等^[8]发现 miR-21 水平在食管癌二期手术切除后显著降低,PAN 等^[9]研究发现 miR-205 转录激活可促进食管鳞状细胞癌的放射耐药性,但目前关于食管癌根治术联合 TP 化疗对其血清 p53 抗体、miR-21、miR-205 水平的影响报道较少。

本研究显示,观察组患者术中出血量低于对照组($P<0.05$),而下床活动时间、住院时间短于对照组($P<0.05$),且观察组患者术后并发症发生率低于对照组($P<0.05$),表明食管癌根治术联合 TP 化疗可有效抑制食管癌细胞增殖、浸润与累积,促进癌细胞凋亡及肿瘤病灶缩小,此外肿瘤病灶缩小后全腹腔镜手术视野更清晰,利于肿瘤切除与相关组织分离,避免手术中对周围正常组织的损伤,从而缓解食管癌患者术后恶性肿瘤负荷效应。

本研究同时发现,观察组患者手术后血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 水平均低于对照组($P<0.05$),表明食管癌根治术联合 TP 化疗可较好改善患者 p53、miR-21 和 miR-205 水平。p53 抗体为突变型 p53 蛋白激发人体免疫系统而产生的自身免疫反应产物,因基因错义突变产生的突变型 p53 蛋白半衰期延长,导致 p53 蛋白在细胞内聚集,机体失去免疫耐受力,从而产生 p53 抗体^[10]。本研究在食管癌患者根治术及 TP 化疗后观察到 p53 抗体水平下降,说明在根治术基础上加用 TP 化疗有助于减轻 p53 抗体水平。YAMASHITA 等^[11]研究也发现,在接受新辅助化疗和手术治疗的食管鳞癌患者中,治疗期血清 p53 抗体滴度是生存率的预测因子。miR-21、miR-205 均是 miRNA 家族成员,成熟的 miR-21 主要经过与靶 mRNA 的 3'UTR 完全或不完全特异性配对而影响 mRNA 降解,或经过与靶 mRNA 序列互补配对结合而阻断其翻译过程,最终在转录水平上对基因表达水平进行调控,从而参与肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等过程^[12]。而 miR-205 核苷酸序列高度保守,其位于人第一染色体 LOC642587 位点第二内含子中^[13]。有研究提出,miR-21、miR-205 均参与食管癌发生、发展,血清中 miR-21、miR-205 可能成为早期诊断食管癌的辅助指标^[14]。本研究中,两组患者术后 miR-21、miR-205 表达水平均下调,说明根治术联合 TP 化疗有助于改善食管癌患者 miRNA 水平。TP 化疗方案中含紫杉醇与顺铂两种抗癌药物,紫杉醇可促进微蛋白聚集,使癌细胞增殖停滞于 G₂/M 期,而顺铂经 p53 依赖途径,激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子,下

调依赖性激酶的表达,同时两者也能调节 miR-21、miR-205,达到抑制癌细胞增殖、分化的目的。

综上所述,食管癌根治术联合 TP 化疗对食管癌有较好疗效,可下调血清 p53 抗体、miR-21 和 miR-205 表达水平,减少术后并发症,值得在临床推广应用。

参考文献

- [1] 高彤,王晓燕,赵丽霞,等. 营养干预对食管癌同步放化疗患者的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(13): 1944-1946.
- [2] 梁敏,付茂勇,王烈,等. 全腹腔镜食管癌根治术联合 TP 化疗方案对食管癌患者血清肿瘤相关因子及 survivin 蛋白表达的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(23): 75-79.
- [3] 杨海平,吴骏,刘俊峰,等. 食管癌患者手术前后血清 p53 抗体动态变化的临床研究[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 890-892.
- [4] 陈弘磊,王伟,李芳琼,等. miR-21、miR-205 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(3): 423-424.
- [5] ZHAO M Y, WANG L M, LIU J, et al. MiR-21 Suppresses Anoikis through Targeting PDCD4 and PTEN in Human Esophageal Adenocarcinoma[J]. Curr Med, 2018, 38(2): 245-251.
- [6] 潘飞. Sp1 诱导 miR-205 表达促进食管癌放疗抵抗的作用与机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.
- [7] 赵洁,姜琦. 食管癌患者同步放化疗敏感性与 p53 基因表达关系研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5): 651-652.
- [8] ZHANG J, MA L, SHI D, et al. Prognostic significance of miR-21 and PDCD4 in patients with stage II esophageal carcinoma after surgical resection[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(6): 4783-4791.
- [9] PAN F, MAO H, BU F, et al. Sp1-mediated transcriptional activation of miR-205 promotes radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5735-5752.
- [10] 马志伟,丁建勇,滕继平,等. 食管癌患者手术前后血清 p53 抗体水平变化及其临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(9): 1082-1083.
- [11] YAMASHITA K, MAKINO T, TANAKA K, et al. Perioperative Serum p53 Antibody Titers are Predictors of Survival in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery[J]. World J Surg, 2017, 41(6): 1566-1574.
- [12] 张建东. miR-21-PDCD4 信号通路对于 II 期食管癌术后患者生存期的影响[D]. 新乡: 新乡医学院, 2017.
- [13] 卜芳芳. miR-205 下调 ASP2 表达促进食管癌转移及 EMT 的作用及机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [14] 蒋敏,喻文彬,顾国浩,等. 实时荧光定量 PCR 检测食管癌血清中 miR-21 和 miR-205 的表达及意义[J]. 广东医学, 2014, 35(4): 535-537.