

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.017

奥拉帕利联合 TP 化疗方案对晚期卵巢癌患者血清血管形成因子和细胞凋亡因子的影响

蔡志芳, 沈晓青, 王 丽

复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200090

摘要:目的 观察奥拉帕利联合 TP 化疗方案(紫杉醇+顺铂)对晚期卵巢癌的疗效,及其对血管形成因子和细胞凋亡因子的影响。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的晚期卵巢癌患者 90 例为研究对象,根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 45 例。对照组采用 TP 化疗方案,观察组在对照组的基础上予以奥拉帕利治疗。观察两组治疗后的疗效及不良反应,两组治疗前后血清人附睾蛋白 4(HE4)、转铁蛋白(SF)、糖类抗原(CA)125、CA199、基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管生成素-2(Ang-2)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、可溶性细胞凋亡因子(sFas)和 Bcl-2 结合抗凋亡基因-1(Bag-1)水平的变化。**结果** 观察组的总有效率为 80.00%,对照组的总有效率为 57.78%,差异有统计学意义($\chi^2=4.199, P<0.05$);两组的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组的肿瘤相关指标(HE4、SF、CA125 和 CA199)和血管生长相关因子(SDF-1 α 、MMP-9 和 Ang-2)水平均低于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组与对照组 sFas、Bcl-2、Bag-1、Bax 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奥拉帕利联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌的疗效显著,与抑制血管形成,促进细胞的凋亡有关。

关键词:晚期卵巢癌; 奥拉帕利; 血管生成; 细胞凋亡; 化疗

中图法分类号:R737.31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)19-2656-05

Impact of olaparib combined with TP chemotherapy regimen on serum angiogenic factors and apoptosis factors in patients with advanced ovarian cancer

CAI Zhifang, SHEN Xiaqing, WANG Li

Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200090, China

Abstract: Objective To observe the efficacy of olaparib combined with TP chemotherapy (paclitaxel + cisplatin) on advanced ovarian cancer and its impact on the angiogenic and apoptosis factors. **Methods** A total of 90 patients with advanced ovarian cancer who were admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were divided into observation group and control group according to the random number method, with 45 cases in each group. The control group was treated with TP chemotherapy, and the observation group was treated with olaparib on the basis of the control group. The efficacy and adverse reactions were observed in the two groups after treatment. The serum human epididymal protein 4 (HE4), transferrin (SF), carbohydrate antigen (CA) 125, CA199, stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), angiopoietin-2 (Ang-2), B lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2-associated X protein (Bax), soluble Fas (sFas) and Bcl-2 binding anti apoptotic gene-1 (Bag-1) were compared in two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate was 80.00% in the observation group, which was significantly better than 57.78% in the control group ($\chi^2=4.199, P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of HE4, SF, CA125 and CA199 and SDF-1 α , MMP-9 and Ang-2 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of sFas, Bcl-2, Bag-1 and Bax between the two groups had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The efficacy of olaparib combined with TP chemotherapy on advanced ovarian cancer is obvious, which is related to inhibiting blood vessel formation and promoting cell apoptosis.

Key words: advanced ovarian cancer; olaparib; angiogenesis; apoptosis; chemotherapy

卵巢癌发病率在女性生殖系统肿瘤中位于第 3 位,且该病的病死率较高^[1]。由于缺乏早期诊断和筛

查的方法,早期卵巢癌不易被发现,手术切除是早期卵巢癌的治愈方法,但大多数卵巢癌在确诊时已经属

于晚期,肿瘤已经广泛种植和转移,失去手术机会^[1]。目前一线的化疗药物治疗晚期卵巢癌具有较好的疗效,常用的一线方案为 TP 方案(紫杉醇+顺铂),但治疗后仍有 70% 以上的患者出现病情进展,需要进一步治疗^[2]。因此,晚期卵巢癌的治疗仍是需要临床突破的瓶颈,寻找一种安全、有效和易行的方法,仍是临床需要解决的问题。奥拉帕利是一种新型卵巢癌的靶向药物,其主要机制是抑制多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶的作用,抑制肿瘤细胞的增殖^[3]。本研究采用奥拉帕利联合 TP 化疗方案治疗晚期卵巢癌取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的晚期卵巢癌患者 90 例为研究对象,根据随机数字表法,将患者分为观察组和对照组,每组 45 例。所有患者均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。观察组年龄 29~78 岁,平均(49.95±12.28)岁;病程 1~5 年,平均(2.91±1.43)年;临床分期Ⅲ期 12 例,Ⅳ期 33 例;病理分型:透明细胞癌 4 例,子宫内膜癌 6 例,黏液性腺癌 13 例和浆液性腺癌 22 例。对照组年龄 29~71 岁,平均(49.60±11.78)岁;病程 1~5 年,平均(3.02±1.36)年;临床分期Ⅲ期 13 例,Ⅳ期 32 例;病理分型:透明细胞癌 5 例,子宫内膜癌 7 例,黏液性腺癌 12 例和浆液性腺癌 21 例。纳入标准:均符合晚期卵巢癌的诊断,经病理确诊;卡氏评分(KPS)≥60 分;预计生存时间超过 6 个月;可以耐受化疗。排除标准:在 1 个月内接受过手术、化疗和放疗;有化疗和靶向治疗的禁忌证;合并有其他部位的恶性肿瘤;孕妇和妊娠期患者;血液性和免疫性疾病;心、肝、肾等重要脏器功能障碍。两组年龄、病程和临床分期等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者入院后检测血常规、肝肾功能 and 心电图等,若无明显化疗禁忌证,对照组采用 TP 化疗方案,观察组在对照组的基础上予以奥拉帕利治疗。两组化疗前 1 d 静脉滴注 2 000~3 000 mL 液体进行水化处理。化疗前予以奥美拉唑、地塞米松和苯海拉明预防不良反应的发生。

TP 方案:紫杉醇注射液 150 mg/m² 静脉注射,顺铂 50 mg/m² 加入生理盐水 500 mL 中静脉滴注,每个周期第 1 天治疗,21 d 为 1 个治疗周期,治疗 6 个周期结束。

观察组在对照组基础上予以奥拉帕利片 300 mg,每天两次,第 1~10 天治疗,服药期间出现不良反应将药物减少至 150 mg 口服,每天两次,若患者出现不能耐受的不良反应,即可终止口服,并予以对症治疗。

1.2.2 疗效评价

疗程结束后根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)进行疗效评价:病灶完全消失为完

全缓解(CR);病灶缩小>30%为部分缓解(PR);病灶缩小≤30%或者增加≤20%为疾病稳定(SD);病灶增加>20%为疾病进展(PD)。总有效率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总病例数×100%。

1.2.3 血液标本采集和指标的检测

患者第 1 次化疗前和化疗 6 个疗程后抽取肘静脉血约 5 mL,离心后,将血浆放置在一 80 ℃ 的冰箱中待检测。人附睾蛋白 4(HE4)、转铁蛋白(SF)、糖类抗原(CA)125 和 CA199 采用电化学发光法检测;基质细胞衍生因子-1α(SDF-1α)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管生成素-2(Ang-2)、B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、可溶性细胞凋亡因子(sFas)和 Bcl-2 结合抗凋亡基因-1(Bag-1)采用酶联免疫法测定。

1.3 观察指标

观察两组治疗后的疗效及不良反应,两组治疗前后血清 HE4、SF、CA125、CA199、SDF-1α、MMP-9、Ang-2、Bax、sFas、Bcl-2 和 Bag-1 水平的变化。

1.4 统计学处理

采用 Excel 对数据进行整理分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较

观察组的总有效率为 80.00%(36/45),对照组的总有效率为 57.78%(26/45),观察组的疗效明显优于对照组($\chi^2=4.199, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效的比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD
观察组	45	10(22.2)	17(37.8)	9(20.0)	9(20.0)
对照组	45	6(13.3)	12(26.7)	8(17.8)	19(42.2)

2.2 两组治疗前后肿瘤相关指标的比较

治疗前两组血清 HE4、SF、CA125 和 CA199 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组各指标水平均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗后观察组各指标水平低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后血清 SDF-1α、MMP-9 和 Ang-2 水平的变化

两组治疗前血清 SDF-1α、MMP-9 和 Ang-2 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组各指标水平均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗后观察组各指标水平低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗前后血清 Bax、sFas、Bcl-2 和 Bag-1 水平的变化

两组治疗前血清 Bax、sFas、Bcl-2 和 Bag-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组血清 Bax 水平较对照组明显升高($P<0.05$),血清 sFas、Bcl-2 和 Bag-1 水平较对照组明显降低($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后肿瘤相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HE4(pmol/L)		SF($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		CA199(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	298.82±65.27	121.33±23.54 ^a	158.19±35.82	107.38±21.27 ^a	532.12±76.29	44.22±15.28 ^a	33.28±5.30	15.27±2.81 ^a
对照组	45	291.93±72.39	153.39±35.28 ^a	156.83±43.25	136.22±26.26 ^a	528.38±82.47	97.10±28.39 ^a	34.13±6.29	19.73±3.18 ^a
t		0.474	5.071	0.163	5.725	0.223	11.003	0.693	7.050
P		0.637	<0.001	0.871	<0.001	0.824	<0.001	0.490	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表 3 两组治疗前后血清 SDF-1 α 、MMP-9 和 Ang-2 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDF-1 α (pg/mL)		MMP-9(ng/mL)		Ang-2(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	95.38±15.21	39.42±6.39 ^a	834.75±98.37	457.29±59.39 ^a	86.39±10.48	15.37±3.28 ^a
对照组	45	96.16±17.58	47.92±9.13 ^a	842.28±83.73	589.26±76.25 ^a	85.92±11.36	21.82±6.36 ^a
t		0.225	5.117	0.391	9.160	0.204	6.046
P		0.822	<0.001	0.697	<0.001	0.839	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表 4 两组治疗前后血清 Bax、sFas、Bcl-2 和 Bag-1 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Bax(ng/mL)		sFas(ng/mL)		Bcl-2(ng/mL)		Bag-1($\mu\text{g/mL}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	2.24±0.46	3.74±0.54 ^a	20.73±2.36	12.29±1.83 ^a	2.28±0.37	0.58±0.12 ^a	43.83±6.18	8.37±1.07 ^a
对照组	45	2.30±0.39	3.18±0.48 ^a	21.37±3.28	17.38±2.74 ^a	2.21±0.43	1.36±0.33 ^a	42.48±5.27	14.69±3.28 ^a
t		0.667	5.200	1.063	10.363	0.828	14.901	1.115	12.288
P		0.506	<0.001	0.291	<0.001	0.410	<0.001	0.268	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应发生情况的比较 两组治疗后骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能损伤、肾功能损伤和心脏不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良反应发生情况的比较[n(%)]

组别	n	骨髓抑制	胃肠道反应	肝功能损伤	肾功能损伤	心脏不良反应
观察组	45	16(35.56)	21(46.67)	6(13.33)	10(22.22)	9(20.00)
对照组	45	18(40.00)	18(40.00)	4(8.89)	8(17.78)	7(15.56)
χ^2		0.047	0.181	0.113	0.113	0.076
P		0.828	0.671	0.737	0.737	0.783

3 讨论

卵巢癌是一种异质性较高的恶性肿瘤,具有恶性程度高、治疗困难和预后差等特点,其病死率位居女性恶性肿瘤之首,晚期卵巢癌的 5 年生存率低于 30%^[4]。卵巢癌由于发生部位较深,早期缺乏典型的症状,影像学筛查的手段效果并不理想,多数患者在确诊时病情已经属于晚期,无法手术治疗,使得化疗成为其主要的治疗手段。目前,晚期卵巢癌的一线化

疗方案是 TP(紫杉醇+顺铂)和 TC(紫杉醇+卡铂)等,虽然具有一定的疗效,但长时间使用常出现耐药。近年来,学者们尝试采用靶向药物联合化疗方案对卵巢癌进行治疗,以提高化疗药物的疗效^[4]。奥拉帕利为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂,应用到卵巢癌的治疗中可以使疗效得到质的提升,并且能够明显提高肿瘤细胞对铂类化疗药物的敏感性,从而达到延长肿瘤的生存期和改善预后的目的^[5]。本研究显示,奥拉帕利联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌患者的疗效明显优于单纯 TP 方案化疗,并不增加患者的不良反应发生率,可明显降低 HE4、SF、CA125 和 CA199 水平,说明奥拉帕利能够提高晚期卵巢癌的疗效,表现为肿瘤指标水平降低。现已知奥拉帕利是 PARP 的抑制剂,可以阻断 DNA 单链的修复从而达到抑制肿瘤细胞增殖和转移的目的^[6],提高肿瘤患者的临床疗效和减少肿瘤复发的可能。

肿瘤血管形成在卵巢癌的病理生理过程中具有重要作用,肿瘤血管的形成是一个非常复杂的过程,大致有以下 3 个步骤^[7]:血管内皮细胞出现增殖和迁移,血管外周围细胞基质的降解和毛细血管的分化吻合。SDF-1 α 主要由骨髓基质细胞和内皮细胞分泌,

能够促进肿瘤细胞活动能力,参与了肿瘤细胞的存活和生长,对肿瘤血管形成具有促进作用^[8]。SDF-1 α 与其相应受体结合后,参与了血管生成过程,同时MMP-9通过降解血管的基底膜,促进血管内皮细胞迁移,促进肿瘤细胞和内皮细胞FⅧ的表达^[9]。Ang-2由内皮细胞和内皮旁细胞分泌,通过刺激内皮祖细胞的增殖,对新生血管生成具有促进作用^[10]。Ang-2在血管内皮生长因子的作用下产生血管生成诱导信号,使肿瘤组织内新生血管持续生成,其水平升高与肿瘤微血管形成、肿瘤分期和预后具有明显的相关性^[11]。本研究发现,奥拉帕利联合TP方案治疗晚期卵巢癌,降低了血清SDF-1 α 、MMP-9和Ang-2水平,较单纯TP方案更为明显,说明奥拉帕利抑制卵巢癌可能与降低晚期卵巢癌患者血清SDF-1 α 、MMP-9和Ang-2水平有关,其机制可能与奥拉帕利抑制晚期卵巢癌血管生成有关。

Bcl-2家族是线粒体凋亡途径的重要组成部分,主要有两类基因组成^[12-13]:一类为抑制凋亡基因,如Bcl-2,其表达的升高能够明显延长肿瘤的增殖和存活时间,抑制肿瘤细胞的凋亡。Bcl-2能够通过将谷胱甘肽聚集在细胞核内,从而引起细胞内的氧化还原过程出现失衡,最终降低Caspase的活性,从而抑制肿瘤细胞的凋亡。另一类是促凋亡基因,如Bax,具有对抗Bcl-2引起的细胞凋亡作用,同时是Caspase-3活性的调节因子,可以通过激活Caspase-3活性,从而促进细胞凋亡的发生,同时Bcl-2与Bax结合后可能减弱Bax的促进凋亡作用,从而抑制凋亡的发生,因此认为Bcl-2与Bax平衡对凋亡具有明显的调控作用。本研究显示,与单纯TP方案比较,奥拉帕利联合TP方案治疗晚期卵巢癌能够明显降低Bcl-2水平,升高Bax水平,说明奥拉帕利抑制晚期卵巢癌可能与改变Bcl-2和Bax平衡具有明显关系。在细胞凋亡中,Fas与其受体结合是介导受体凋亡途径的关键分子,肿瘤细胞的增殖是由于受体介导的凋亡途径受阻,导致肿瘤细胞持续增殖引起病情的恶化^[14]。sFas是Fas的可溶性形式,主要功能是与受体结合后拮抗Fas介导的受体凋亡通路,在恶性肿瘤中Fas表达明显降低,而sFas表达明显升高^[15]。本研究与单纯TP方案比较,奥拉帕利联合TP方案治疗晚期卵巢癌后血清sFas出现明显降低,说明奥拉帕利能够明显降低晚期卵巢癌患者血清sFas水平。Bag-1属于抗凋亡蛋白成员,染色体定位于9p12,是一种多功能蛋白,可以与Bcl-2结合形成复合物,具有协同Bcl-2抑制肿瘤细胞的凋亡作用^[16],同时Bag-1还可以通过其他途径引起细胞凋亡^[17]。与单纯TP方案治疗比较,奥拉帕利联合TP方案治疗晚期卵巢癌能够明显降低血清Bag-1水平,说明奥拉帕利通过降低晚期卵巢癌患者血清Bag-1水平,促进肿瘤细胞的凋亡,从而达到提高疗效的目的。

综上所述,奥拉帕利联合TP化疗方案治疗晚期卵巢癌的疗效显著,与抑制血管形成,促进细胞的凋亡有关。

参考文献

- [1] RODRIGUEZ-FREIXINOS V, MACKAY H J, KARAK ASIS K, et al. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(8):1063-1076.
- [2] 卢淮武, 霍楚莹, 林仲秋. 《2019NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(5):536-546.
- [3] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(5):321-328.
- [4] 卢淮武, 林荣春, 林仲秋. 2017 NCCN《卵巢癌临床实践指南(第一版)》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5):485-493.
- [5] HAO J, LIU Y, ZHANG T, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157:103145.
- [6] PAIK J. Olaparib: A Review as First-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(6):847-856.
- [7] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):204.
- [8] JIANG L, LUAN Y, MIAO X, et al. Platelet releasate promotes breast cancer growth and angiogenesis via VEGF-integrin cooperative signalling[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(5):695-703.
- [9] HE S, GUO H, ZHAO T, et al. A Defined Combination of Four Active Principles From the Danhong Injection Is Necessary and Sufficient to Accelerate EPC-Mediated Vascular Repair and Local Angiogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1080.
- [10] EDATT L, POYYAKKARA A, RAJI G R, et al. Role of Sirtuins in Tumor Angiogenesis[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1516.
- [11] HOFMANN J N, LANDGREN O, LANDY R, et al. A Prospective Study of Circulating Chemokines and Angiogenesis Markers and Risk of Multiple Myeloma and Its Precursor[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(2):z104.
- [12] LI Y N, NING N, SONG L, et al. Derivatives of Deoxyphyllotoxin Induce Apoptosis through Bcl-2/Bax Proteins Expression [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(5):611-620.
- [13] YANG H L, LIU H W, SHRESTHA S, et al. Antrodia salmonea induces apoptosis and enhances cytoprotective autophagy in colon cancer cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12):15964-15989.
- [14] WANG J, LI X. Chamaejasmine induces apoptosis in human non-small-cell lung cancer A549(下转第2663页)

性测定组 p-mTOR、p-4EBP1、p-p70S6K1 蛋白表达水平明显高于良性对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); mTOR、4EBP1、p70S6K1 在恶性测定组中的表达水平稍高于良性对照组, 变化趋势与磷酸化后一致, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可能原因为 MPE 中, p-mTOR 具有活性, 从而刺激 4EBP1 上的 Thr37/46、Thr70、Ser65 位点, 使得 4EBP1 变成磷酸化形式 (p-4EBP1), p-4EBP1 失去与 eIF4E 结合的能力, eIF4E 与亚单位 eIF4G、eIF4A 和 eIF4B 结合形成 eIF4F 复合物, 加速 Cap-依赖型的 mRNA 的翻译过程^[12], 促进肿瘤细胞的形成与增殖。p-mTOR 的过度活化刺激 p70S6K1 上的 Thr389 位点, 使其成为磷酸化形式 (p-p70S6K1), 从而具备生物学活性发挥作用, p-p70S6K1 可磷酸化 S6 核糖体蛋白, 从而使 5' TOP 结构的 mRNA 的翻译过程加快^[13]。mTOR、4EBP1 及 p70S6K1 信号分子在基因层面和蛋白层面的表达变化相一致, 也与该信号通路在其他肿瘤细胞中变化相一致^[14]。

综上所述, mTOR-4EBP1/p70S6K1 信号通路在 BPE 和 MPE 中表达存在差异, 在肿瘤细胞的生长、代谢及其转移中该信号通路发挥着重要作用, 可作为新的分子靶标, 对临床鉴别诊断胸腔积液的性质具有提示性作用。对于此信号通路在胸腔积液中的具体调节机制仍需进一步研究。

参考文献

[1] 吴迪, 刘盛国, 杨凯, 等. 胸腔积液的病因分布及临床特点 [J]. 广东医学, 2020, 41(14): 1459-1463.

[2] LEPUS C M, VIVERO M. Updates in Effusion Cytology [J]. Surg Pathol Clin, 2018, 11(3): 523-544.

[3] TETIKKURT C, YILMAZ N, TETIKKURT S, et al. The value of exfoliative cell cytology in the diagnosis of exudative pleural effusions [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2018, 88(3): 944.

[4] ZHOU L, YUAN D, ZHANG Z G, et al. Expression of key mTOR pathway components in pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter study for clinicopathologic and prognostic significance [J]. Cancer Lett, 2017, 395:

45-52.

[5] DIXIT R, AGARWAL K C, GOKHROO A, et al. Diagnosis and management options in malignant pleural effusions [J]. Lung India, 2017, 34(2): 160-166.

[6] PORCEL J M. Malignant pleural effusions because of lung cancer [J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(4): 356-361.

[7] JEBA J, CHERIAN R M, THANGAKUNAM B, et al. Prognostic Factors of Malignant Pleural Effusion among Palliative Care Outpatients: A Retrospective Study [J]. Indian J Palliat Care, 2018, 24(2): 184-188.

[8] AMIN Z, ISKANDAR S D, SIBL I. Prognostic Factors of 30-day Survival of Patients with Malignant Pleural Effusion [J]. Indian J Palliat Care, 2017, 23(3): 321-324.

[9] LEE B J, BOYER J A, BURNETT G L, et al. Selective inhibitors of mTORC1 activate 4EBP1 and suppress tumor growth [J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(10): 1065-1074.

[10] WEISS H R, MELLENDER S J, KISS G K, et al. Improvement in Microregional Oxygen Supply/Consumption Balance and Infarct Size After Cerebral Ischemia-Reperfusion With Inhibition of p70 Ribosomal S6 Kinase (S6K1) [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(10): 104276.

[11] WANG Z, ZHENG C, SUN H, et al. Immunohistochemical Analysis of mTOR Pathway-Related Proteins in Kaposiform Hemangioendothelioma [J]. Dermatology, 2020, 236(3): 262-270.

[12] 汪先凯, 周大臣, 喻宗繁, 等. 七叶皂苷钠通过降低 4EBP1 的磷酸化水平抑制梗阻性黄疸大鼠小胆管增生 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(10): 1521-1526.

[13] CHEN G H, XU C S, ZHANG J, et al. Inhibition of miR-128-3p by Tongxinluo Protects Human Cardiomyocytes from Ischemia/reperfusion Injury via Upregulation of p70s6k1/p-p70s6k1 [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 775.

[14] HORI Y, OZEKI M, HIROSE K, et al. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases [J]. Pathol Int, 2020, 70(6): 323-329.

(收稿日期: 2021-12-29 修回日期: 2022-04-11)

(上接第 2659 页)

cells through increasing the Bax/Bcl-2 ratio, caspase-3 and activating the Fas/FasL [J]. Minerva Med, 2021, 112(3): 413-414.

[15] LEE K C, LEE K F, TUNG S Y, et al. Induction Apoptosis of Erinacine A in Human Colorectal Cancer Cells Involving the Expression of TNFR, Fas, and Fas Ligand via the JNK/p300/p50 Signaling Pathway With Histone Acetylation [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1174.

[16] KILBAS P O, AKCAY I M, DOGANAY G D, et al. Bag-

1 silencing enhanced chemotherapeutic drug-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells affecting PI3K/Akt/mTOR and MAPK signaling pathways [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1): 847-860.

[17] LIANG D, XU W, ZHANG Q, et al. Study on the effect of Integrin alphaVbeta6 on proliferation and apoptosis of cervical cancer cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(12): 2811-2815.

(收稿日期: 2021-12-16 修回日期: 2022-04-08)