

- [10] 罗锦彬,张桂花,陈旭华. 17 236 例女性受检者 HPV 基因分型分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23): 3611-3613.
- [11] 秦晓林,闫恺,段桂开,等. 深圳地区 36 155 例女性 HPV 感染现状与分型研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(8): 1037-1039.
- [12] 杨阳,陈良远,曹鹏驹,等. 福州地区体检女性 HPV 感染及基因亚型分析[J]. 检验医学, 2019, 34(2): 144-147.
- [13] 赵玉萍,王中才,闫艺,等. 新疆昌吉地区 1 100 例妇女 HPV 感染情况及其亚型分型[J]. 新疆医学, 2017, 47(12): 1388-1390.
- [14] 许爱敏,刘雯,张丽萍,等. 新疆喀什地区维吾尔族女性人乳头状瘤病毒感染分析研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2232-2233.
- [15] 樊豫疆,海里且木·夏米西,程庆林,等. 新疆阿克苏地区维吾尔族与浙江地区人乳头瘤病毒感染情况分析比较[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(28): 16-17.
- [16] CHEN Z F, MENG W, DU R, et al. Genotype distribution and the relative risk factors for human papillomavirus in Urumqi, China[J]. Exp Thera Med, 2013, 6(1): 85-90.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2020-03-20)

• 短篇论著 •

奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对 miR-21 水平的影响

戴玮婧¹, 李洪涛², 戴丹菁^{3△}

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江哈尔滨 150001; 2 湖北省荆州市第一人民医院肿瘤科, 湖北荆州 434000; 3. 武汉大学人民医院汉川医院肿瘤科, 湖北孝感 431699)

摘要:目的 探讨奥希替尼对表皮生长因子受体(EGFR)T790M 突变阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效及对 miR-21 水平的影响。方法 选取哈尔滨医科大学附属第一医院收治的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者 100 例, 根据治疗方式分为研究组及对照组, 各 50 例, 其中研究组采用奥希替尼治疗, 对照组采用培美曲塞+顺铂常规化疗。比较两组患者的临床疗效、血清 miR-21 水平、不良反应发生率及无进展生存时间。结果 治疗后研究组患者的疾病控制率高于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患者的血清 miR-21 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后对照组患者的血清 miR-21 水平显著高于研究组($P < 0.05$)。治疗后两组各不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访 1 年, 研究组患者的无进展生存时间显著长于对照组($P < 0.05$)。结论 EGFR-TKI 耐药后, 奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者的疗效较佳, 同时具有较高的临床安全性且可改善预后, 值得临床推广应用。

关键词: 奥希替尼; 表皮生长因子受体; T790M 突变阳性; 非小细胞肺癌; miR-21

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 14. 029

文章编号: 1673-4130(2020)14-1772-04

中图法分类号: R739. 9

文献标识码: B

肺癌是发生于肺泡上皮或支气管黏膜上皮的恶性肿瘤, 病死率较高, 其中约 80% 的患者为非小细胞肺癌(NSCLC), 且研究报道其 5 年生存率仅为 10%~12%。目前针对晚期 NSCLC 的治疗, 临床上仍以化疗为主, 但疗效不佳^[1]。随着精准医疗的不断发展及进步, 靶向治疗逐渐成为晚期 NSCLC 治疗的热点, 其中表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是表皮生长因子受体(EGFR)基因突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案, 虽其最初反应率较高, 但仍有 20%~30% 的 EGFR 基因突变 NSCLC 患者会出现原发性耐药, 且开始治疗有效的患者在治疗过程中亦会出现获得性耐药, 其中 50%~60% 的耐药机制为 T790M 突变所导致。奥希替尼是第 3 代不可逆

的选择性 EGFR 突变抑制剂, 适用于第 1 代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者^[2-3]。本研究分析了奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对血清 miR-21 水平的影响, 旨在为 EGFR-TKI 耐药后 NSCLC 患者治疗方式的优化进一步提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2019 年 1 月哈尔滨医科大学附属第一医院收治的 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者 100 例。所有患者均已签署知情同意书, 本研究经该院医学伦理委员会审核并通过。根据治疗方式将所有研究对象分为研究组及对照组, 各 50 例。研究组(采用奥希替

△ 通信作者, E-mail: 573301605@qq. com.

尼治疗)中男 32 例,女 18 例;年龄 52~73 岁,平均(62.5±9.0)岁;病理类型:鳞癌 18 例,腺癌 28 例,大细胞癌 4 例。对照组(采用培美曲塞+顺铂常规化疗)中男 30 例,女 20 例;年龄 54~71 岁,平均(62.8±8.8)岁;病理类型:鳞癌 20 例,腺癌 27 例,大细胞癌 3 例。两组患者性别、年龄、病理类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)所有患者均经病理证实是 NSCLC 且为第 1 代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 突变阳性的晚期(Ⅲb~Ⅳ期)患者;(2)所有患者行胸部 CT 检查示靶病灶≥1 个且预计生存期≥3 个月;(3)所有患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)其他原发性恶性肿瘤或多脏器转移者;(2)心、肝、脑等重要脏器或骨髓功能障碍者。

1.3 仪器与试剂 TRI Reagent BD 购自美国 MRC 公司,PRISM 7900 实时荧光定量反转录聚合酶链反应(RT-PCR)仪购自美国 ABI 公司,微小核糖核酸及 U6 引物序列由上海生工生物工程(股份)有限公司合成。

1.4 方法

1.4.1 治疗方法 (1)研究组:采用奥希替尼治疗,剂量为 80 mg,1 次/日,持续服用直至病情进展或毒性不可耐受。(2)对照组:采用培美曲塞+顺铂化疗,其中第 1 日给予培美曲塞 500 mg/m²,第 1~5 天给予顺铂 20 mg/m²,行 4~6 个周期的治疗。以上两组患者治疗期间定期复查,并随访 1 年。

1.4.2 检测方法 治疗前后对两组患者分别采集空腹静脉血 3 mL,常规处理后进行 RNA 的分离提取并采用 RT-PCR 进行分析,步骤如下。(1)血清总 RNA 提取。应用 TRI Reagent BD 提取血清标本的总 RNA。(2)反转录 cDNA 的生成。制备反转录混合反应液:总 RNA 1.0 μg, dNTP (水平为 2.5 mmol/L)2.0 μL;10×RT-PCR 缓冲液 2.0 μL,RT 特异引物 1.0 μL,莫罗尼鼠白血病毒反转录酶(M-MLV,10 U/μL)2.0 μL, RNA 酶抑制剂(40 U/μL)0.3 μL,加入无核酸酶高纯度水至总体积 20.0 μL。反应条件:16℃,30 min;42℃,30 min;85℃,5 min;4℃终止反应。(3)RT-PCR。检测引物探针:U6 上游引物为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',U6 下游引物为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'; miR-21 上游引物为 5'-ACA CTC CAG CTG

GGT AGC TTA TCA G-3', miR-21 下游引物为 5'-CAA CTG GTG TCG TGG AGT CG-3'。配制反应体系:dNTP(2.5 mmol/L)2.5 μL,10×PCR 缓冲液 2.5 μL, MgCl₂ 溶液 1.5 μL, Taq 聚合酶 1.0 U, Sybergreen I 染料 0.25 μL,10 μmol/L 的 PCR 特异引物正链 1.0 μL;10 μmol/L 的 PCR 特异引物反链 1.0 μL;cDNA 或 DNA 1.0 μL;加水至总体积为 25.0 μL。反应条件:95℃ 10 min;95℃ 15 s,60℃ 60 s 共 40 个循环;4℃ 5 min 终止反应。反应结束后分析 PCR 反应曲线,以 U6 作为内参,试验数据采用 2^{-ΔΔCt} 法进行分析。ΔΔCt=ΔCt(待测基因)-ΔCt(内参)。

1.5 观察指标 (1)根据 RECIST1.1 评价标准^[4] 比较两组患者治疗后临床疗效的差异:完全缓解(CR)为靶病灶完全消失;部分缓解(PR)为靶病灶半径的总和减少≥30%;稳定(SD)为靶病灶未减小及无进展;进展(PD)为靶病灶半径总和增加≥20%;疾病控制率(DCR)=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%。(2)比较两组患者治疗前后 miR-21 水平的差异。(3)比较两组患者治疗后不良反应发生率的差异。(4)随访结束时对两组患者的预后情况[无进展生存时间(PFS)]进行比较。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行数据处理与统计分析,计数资料以例数或率表示,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 两组患者治疗后的临床疗效比较 治疗后研究组患者的 DCR 高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.574, P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗后的临床疗效比较[n(%)]						
组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR
研究组	50	9(18.0)	16(32.0)	18(36.0)	7(14.0)	43(86.0)
对照组	50	5(10.0)	11(22.0)	18(36.0)	16(32.0)	34(68.0)

表 2 两组患者治疗前后血清 miR-21 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	治疗前	治疗后
研究组	50	5.5±0.4	6.1±0.8*
对照组	50	5.7±0.6	7.8±1.0* [#]

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与研究组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗后不良反应发生率比较[n(%)]							
组别	n	消化道反应	皮疹	贫血	甲沟炎	Q-T 间期延长	间质性肺炎
研究组	50	16(32.0)	11(22.0)	9(18.0)	12(24.0)	1(2.0)	2(4.0)
对照组	50	18(36.0)	6(12.0)	10(20.0)	6(12.0)	4(8.0)	6(12.0)
χ^2		0.178	1.772	0.065	2.439	1.895	2.174
P		0.673	0.183	0.799	0.118	0.169	0.140

2.2 两组患者治疗前后血清 miR-21 水平比较 治疗前两组患者血清 miR-21 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗后对照组患者血清 miR-21 水平较研究组显著升高($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗后不良反应发生率比较 治疗后两组消化道反应、皮疹、贫血、甲沟炎等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 两组患者的预后情况比较 随访结束时,研究组患者的 PFS 为(10.2±2.3)个月,显著长于对照组的(7.1±1.6)个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

EGFR 基因突变是 NSCLC 较为常见的驱动因素,而对于 EGFR 基因突变且无耐药基因的晚期 NSCLC 患者,EGFR-TKI 常被推荐为一线用药,但在临床治疗过程中,仍有部分患者会相继产生耐药,其中因 T790M 突变阳性导致的获得性耐药约占 60%。因此,如何合理有效地应对 EGFR-TKI 等靶向药物的耐药,实现精准诊断下的全程管理已经成为晚期 NSCLC 个体化诊疗的重要研究方向。奥希替尼的出现将起到重要的作用,其主要与肿瘤细胞内 C797 形成不可逆的共价结合,进而抑制络氨酸激酶磷酸化及 EGFR 靶点的激活,并阻断 EGFR 同源二聚化及其下游信号通路相关表达,同时诱导 T790M 突变阳性细胞凋亡,最终起到抑制肿瘤细胞增殖的功效^[5-8]。目前奥希替尼在一些临床试验中已表现出较好的安全性及有效性,但关于奥希替尼和以铂类为基础的传统化疗方案的比较研究较少,因此,本研究分析了奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者的疗效及对血清 miR-21 水平的影响。

本研究结果显示,治疗后研究组患者的 DCR 高于对照组($P<0.05$),这表明奥希替尼相较于以铂类为基础的传统化疗方案,对于 EGFR T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者短期疗效更佳^[9]。文献[10]报道微小核糖核酸是一种小型的且无蛋白质编码功能的 RNA,其在肿瘤发生、发展过程中发挥着非常重要的作用,同时微小核糖核酸可作为血清学标志物对胃癌、肺癌等诸多恶性肿瘤进行早期诊断及预后判断。另外有研究发现,微小核糖核酸可参与调控多种肿瘤的耐药过程,如可通过调控 EGFR 通路影响肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性,其中 miR-21 被证实多种恶性肿瘤组织中呈高表达,且进一步针对 miR-21 的功能学研究显示,miR-21 在肿瘤细胞增殖、凋亡及继发性耐药中起着十分重要的调控作用^[11]。而本研究结果发现,治疗前两组患者的血清 miR-21 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗后对照组患者的血清 miR-21 水平较研究组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。因为 miR-21 水平升高可体现患者继发性耐药过程加快,而研究组升高幅度较对照组

小,则说明其继发性耐药的过程减缓。该结果从血清学方面进一步显示出奥希替尼治疗 EGFR T790M 突变阳性晚期 NSCLC 患者更具优势,可有效减缓患者继发性耐药的进程^[12]。本研究还发现,治疗后两组各不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明奥希替尼的临床安全性也较高^[13]。本研究对两组患者的预后情况进行了比较,发现随访结束时,研究组患者的 PFS 显著长于对照组($P<0.05$),与文献[14]结果一致。

综上所述,EGFR-TKI 耐药后,奥希替尼对 EGFR T790M 突变阳性的晚期 NSCLC 患者的疗效较好,同时具有较高的临床安全性且可明显改善预后,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王振亚,马长武.晚期非小细胞肺癌分子靶向治疗的新进展[J].中国医药指南,2016,14(5):39-41.
- [2] 闫小荣,贾金虎. EML4-ALK 融合基因与非小细胞肺癌研究新进展[J].临床荟萃,2018,33(5):451-453.
- [3] OXNARD G R,THRESS K S,ALDEN R S,et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with Osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (28): 3375-3382.
- [4] JENKINS S, YANG J, RAMALINGAM S, et al. Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(Suppl 4): S153-S154.
- [5] 王如坤,张振亮,邱斌,等.奥希替尼治疗 EGFR T790M 阳性的非小细胞肺癌的临床疗效[J].临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1257-1259.
- [6] YANG J C, AHN M J, KIM D W, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(12): 1288-1296.
- [7] REMON J, CAMELLA C, JOVELET C, et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA [J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 784-790.
- [8] 徐安平.非小细胞肺癌晚期靶向药物治疗中血清肿瘤标志物预测疗效的临床意义[J].湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 129-132.
- [9] 吴钦巽,刘华,李玉婧,等.胸腔冲洗液细胞学检查对非小细胞肺癌患者术后预后评估的 Meta 分析[J].临床荟萃, 2018, 33(7): 603-608.
- [10] 张澹,王辉,乔哲,等. miR-19a 和 miR-19b 在非小细胞肺癌中的表达[J].西安交通大学学报(医学版), 2015, 36 (6): 810-815.
- [11] 田玲,吴桂新,余慧青.顺铂联合重组人血管内皮抑制素胸腔内灌注治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液临床效

- 果观察[J]. 创伤与急危重病医学, 2019, 7(1): 20-22.
- [12] 陈群, 石琴. NSCLC 患者血清 miR 系列基因表达水平及与化疗疗效的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(15): 18-20.
- [13] JENKINS S, YANG J C, RAMALINGAM S S, et al. Plasma ctDNA analysis for detection of the EGFR T790M mutation in patients with advanced non-small cell

- lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): 1061-1070.
- [14] 文敏, 袁庆, 许畅, 等. 8-溴-7-甲氧基白杨素抑制促炎因子诱导的肺癌 H460 细胞干性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 1-3.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-04-26)

• 短篇论著 •

肾病综合征患儿血清 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平及临床意义

李 莉, 卢业佳, 龙婷晓, 卢星旭

(广西壮族自治区玉林市第一人民医院儿内科, 广西玉林 537000)

摘要:目的 观察肾病综合征患儿血清胰岛素样生长因子(IGF)-1、清蛋白(ALB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平, 并分析其临床意义。方法 选取 2016—2018 年在该院接受治疗的 100 例肾病综合征患儿(肾病综合征组)为研究对象, 并选取同期在该院接受体检的 100 例健康儿童作为对照组。观察两组研究对象 IGF-1、ALB、hs-CRP、炎症因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]、肾功能指标[尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、预估肾小球滤过率(eGFR)]的差异, 分析肾病综合征患儿 IGF-1、ALB、hs-CRP 水平与炎症因子、肾功能指标的相关性。结果 肾病综合征组患儿的血清 IGF-1、hs-CRP 水平分别为(284.1 $\pm$ 8.6) ng/mL、(13.5 $\pm$ 1.7) mg/L, 高于对照组($P<0.05$), ALB 水平为(30.2 $\pm$ 6.3) g/L, 低于对照组($P<0.05$)。肾病综合征组患儿的血清 IL-6、TNF- α 水平分别为(34.2 $\pm$ 3.7) mg/L、(38.1 $\pm$ 3.5) ng/L, 均高于对照组($P<0.05$)。肾病综合征组患儿的 BUN、Scr 水平分别为(15.2 $\pm$ 2.0) mmol/L、(104.3 $\pm$ 9.6) μ mol/L, 均高于对照组($P<0.05$), eGFR 水平为(56.5 $\pm$ 3.7) mL/(min $\cdot$ 1.73 m²), 低于对照组($P<0.05$)。肾病综合征患儿的 IGF-1、hs-CRP 水平与 IL-6、TNF- α 、BUN、Scr 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, ALB 水平与 IL-6、TNF- α 、BUN、Scr 呈负相关, 与 eGFR 呈正相关。结论 肾病综合征患儿的血清 IGF-1、hs-CRP、ALB 水平与肾功能等指标密切相关, 可作为病情判断的指标。

关键词: 肾病综合征; 清蛋白; 超敏反应 C 蛋白; 胰岛素样生长因子-1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.030

文章编号: 1673-4130(2020)14-1775-03

中图法分类号: R726.9

文献标识码: B

儿童肾病综合征能够导致患儿近期生活质量显著下降, 并增加远期心血管系统并发症的发生率^[1]。部分地区的研究认为, 儿童肾病综合征的发病率可波动在 757/10 000~984/10 000, 同时在部分高危地区该病的发生率具有逐年上升趋势^[2]。越来越多的研究关注儿童肾病综合征发病的生物学领域, 通过对相关细胞因子的分析, 可以进一步提高对于儿童肾病综合征发病机制的认知。胰岛素样生长因子(IGF)-1 的表达上升能够提高下游趋化因子或者补体成分的激活程度, 促进 IGF-1 对于肾小球滤过膜的损伤, 加剧肾脏滤过膜通透性的改变^[3-4]; 血清清蛋白(ALB)能够反映患者机体 ALB 流失程度, 评估肾病综合征患儿的营养代谢状态; 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的表达升高能够促进下游炎症细胞的激活, 加剧炎症细胞对滤过膜或系膜的损伤, 导致大分子物质的过度流失。本研究选取 2016—2018 年在本院接受治疗的肾

病综合征患儿为研究对象, 探讨了 IGF-1、ALB、hs-CRP 的水平及其与肾病综合征患儿病情的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2018 年在本院接受治疗的 100 例肾病综合征患儿(肾病综合征组)为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 $\leq$ 12 周岁; (2) 近期感染过链球菌, 且符合肾病综合征诊断标准(尿蛋白大于 3.5 g/d; ALB 低于 30 g/L; 水肿; 高脂血症。其中前两项为诊断所必需); (3) 无严重心、肺等疾病。排除标准: (1) 近期合并其他感染性疾病者; (2) 不愿参与本研究者。肾病综合征组中男 55 例、女 45 例, 年龄 3~12 岁、平均(6.84 $\pm$ 1.02) 岁。对照组为健康体检儿童, 共纳入 100 例, 其中男 50 例、女 50 例, 年龄 2~12 岁、平均(6.88 $\pm$ 1.05) 岁。两组的一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经