

• 论 著 •

非小细胞肺癌患者血清 miR-141-3p 表达与含铂化疗方案疗效及预后的关系*

李中燕, 陈耀华

四川省达州市中心医院呼吸内科, 四川达州 635000

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清微小 RNA(miR)-141-3p 表达与含铂化疗方案疗效及预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 5 月在该院接受含铂化疗方案的 NSCLC 患者 154 例(NSCLC 组),另选取同期体检健康者 78 例(对照组)进行对比分析。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-141-3p 表达,分析 miR-141-3p 表达与病理特征的关系。根据化疗疗效将 NSCLC 患者分为无效组和有效组,根据 miR-141-3p 表达平均值分为 miR-141-3p 高表达患者和 miR-141-3p 低表达患者。分析 miR-141-3p 表达与 NSCLC 患者含铂化疗方案无效及 NSCLC 患者死亡的关系,采用受试者工作特征曲线分析血清 miR-141-3p 表达对 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的预测能效,Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-141-3p 表达 NSCLC 患者生存曲线。结果 与对照组比较,NSCLC 患者血清 miR-141-3p 表达降低($P<0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 5 cm、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、远处转移患者血清 miR-141-3p 表达低于肿瘤最大径 <5 cm、中高分化、TNM 分期Ⅱ期、无淋巴结转移、无远处转移患者($P<0.05$)。154 例 NSCLC 患者含铂化疗方案无效率为 59.74%(80/154),无效组血清 miR-141-3p 表达低于有效组($P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析显示,miR-141-3p 高表达为 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的独立保护因素($P<0.05$)。血清 miR-141-3p 表达预测 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的曲线下面积为 0.816,灵敏度为 77.50%,特异度为 68.92%。154 例 NSCLC 患者 3 年生存率为 55.19%(85/154)。miR-141-3p 高表达患者 3 年生存率高于 miR-141-3p 低表达患者($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,miR-141-3p 高为 NSCLC 患者死亡的独立保护因素($P<0.05$)。结论 NSCLC 患者血清 miR-141-3p 低表达,与病理特征、含铂化疗方案疗效及预后密切相关,可能成为 NSCLC 患者含铂化疗方案疗效及预后的辅助评估指标。

关键词:非小细胞肺癌; 微小 RNA-141-3p; 含铂化疗方案; 疗效; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.004

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2025)20-2452-07

文献标志码:A

Relationship between serum miR-141-3p expression and the efficacy and prognosis of platinum based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer*

LI Zhongyan, CHEN Yaohua

Department of Respiratory Medicine, Dazhou Central Hospital,
Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microRNA(miR)-141-3p expression and the efficacy and prognosis of platinum based chemotherapy regimens in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 154 NSCLC patients who received platinum based chemotherapy between January 2018 and May 2021 were enrolled (NSCLC group), along with 78 healthy volunteers during the same period (control group) for comparison and analysis. Serum miR-141-3p expression was measured using real-time quantitative PCR, and its relationship with clinicopathological characteristics was analyzed. NSCLC patients were divided into an ineffective group and an effective group based on chemotherapy response, and further categorized into high miR-141-3p expression and low miR-141-3p expression groups based on the average value of miR-141-3p expression. The relationship between miR-141-3p expression and the ineffectiveness of platinum based chemotherapy regimens and mortality in NSCLC patients was analyzed. The predictive efficacy of serum miR-141-3p expression for the ineffectiveness of platinum based chemotherapy regimens in NSCLC patients was analyzed by receiver operating characteristic curve. Kaplan Meier method was used to

* 基金项目:四川省科技计划项目(2023YFS0469)。

作者简介:李中燕,女,主治医师,主要从事 呼吸系统相关疾病方面的研究。

plot survival curves of NSCLC patients with different miR-141-3p expression levels. **Results** Serum miR-141-3p expression was significantly lower in NSCLC group compared to the control group ($P < 0.05$). Patients with largest tumor size ≥ 5 cm, poor differentiation, TNM stage III – IV, lymph node metastasis, or distant metastasis showed lower serum miR-141-3p expression compared to those with largest tumor size < 5 cm, moderate-to-high differentiation, TNM stage II, and no lymph node or distant metastasis ($P < 0.05$). Among 154 NSCLC patients, the inefficacy rate of platinum based chemotherapy was 59.74% (80/154). The expression of miR-141-3p in the ineffective group was lower than that in the effective group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression showed that high miR-141-3p expression was identified as an independent protective factor of the inefficacy of platinum based chemotherapy ($P < 0.05$). The area under the curve for predicting the inefficacy of platinum based chemotherapy using serum miR-141-3p expression was 0.816, with sensitivity of 77.50% and specificity of 68.92%. The 3-year survival rate for the 154 NSCLC patients was 55.19% (85/154). Patients with high miR-141-3p expression had a significantly higher 3-year survival rate compared to those with low miR-141-3p expression ($P < 0.05$). Cox regression showed that high miR-141-3p expression was also identified as an independent protective factor of the mortality in NSCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The low expression of miR-141-3p in the serum of NSCLC patients is closely related to pathological features, the efficacy and prognosis of platinum based chemotherapy regimens, and may become an auxiliary evaluation indicator for the efficacy and prognosis of platinum based chemotherapy regimens in NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; microRNA-141-3p; platinum based chemotherapy; efficacy; prognosis

肺癌是发病率、病死率最高的恶性肿瘤^[1-2]。临床上肺癌以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见, 占所有肺癌的 85% 以上, 由于早期症状不典型, 70% 患者确诊时处于晚期阶段, 失去最佳治疗时机^[3]。含铂化疗方案是目前针对中晚期 NSCLC 的辅助治疗或一线治疗方法, 但总体疗效并不理想^[4]。因此寻找相关指标及时评估其疗效及预后非常重要。微小 RNA(miRNA) 能靶向调节多种基因参与 NSCLC 的发生发展^[5]。已有研究指出, miR-141-3p 与胆道癌、乳腺癌等恶性肿瘤化疗耐药有关^[6-7]。同时实验显示, miR-141-3p 在肺癌细胞中低表达, 上调 miR-141-3p 能抑制肺癌细胞增殖、侵袭和转移^[8]。但关于 NSCLC 患者血清 miR-141-3p 表达与含铂化疗方案疗效及预后的关系尚未见报道。本研究通过检测 NSCLC 患者血清 miR-141-3p 表达, 分析其与含铂化疗疗效和预后的关系, 旨在为改善 NSCLC 患者含铂化疗疗效和预后提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2021 年 5 月在本院接受含铂化疗方案的 NSCLC 患者 154 例作为 NSCLC 组, 男 90 例, 女 64 例; 年龄 31~78 岁, ≥ 60 岁者 88 例、 < 60 岁者 66 例; 病理类型腺癌者 65 例、鳞癌者 89 例; 吸烟者 57 例; 分化程度低分化者 39 例、中高分化者 115 例; TNM 分期^[9] II 期者 37 例、III 期者 48 例、IV 期者 69 例; 淋巴结转移者 115 例、远处转移者 69 例。所有参与者或家属自愿签署知情同意书。纳入标准: (1) 初次经病理检查确诊为 NSCLC 者; (2) 年龄 ≥ 18 岁者; (3) 预期寿命 ≥ 3 个月者; (4)

接受含铂化疗方案, 腺癌患者经基因检测排除靶向治疗接受化疗者; (5) 临床信息完整者; (6) 能进行随访者; (7) 含有至少一个可评价的实体病灶者。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 对化疗药物过敏、存在禁忌证; (3) 伴有感染、免疫性疾病; (4) 精神疾病不能配合治疗; (5) 合并严重的脑和心肝肾等脏器损害; (6) 入组前已接受任何抗肿瘤治疗; (7) 妊娠及哺乳期女性。另选取同期体检健康者 78 例作为对照组, 男 47 例, 女 31 例; 年龄 25~75 岁, ≥ 60 岁者 44 例、 < 60 岁者 34 例。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准 (2018 伦审 12-102 号)。

1.2 仪器与试剂 总 RNA 提取试剂 (货号: WLA088a) 购自沈阳万类生物科技有限公司; miRNA cDNA 第一链合成试剂 (货号: LM130911-25) 购自上海联迈生物工程有限公司; 9700 型聚合酶链式反应 (PCR) 扩增仪购自美国应用生物系统公司; 茎环法 miRNA 实时荧光定量 PCR (qPCR) 试剂盒 (货号: T436A/B) 购自广州英赞生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 化疗方法 本组 NSCLC 患者均参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版)》^[10] 接受含铂化疗方案治疗, 化疗方案包括: 鳞癌为吉西他滨+铂类为吉西他滨 (哈尔滨誉衡制药有限公司, 国药准字: H20063675; 规格: 1.0g; 剂量: 1 250 mg/m²), 奈达铂 (江苏奥赛康药业股份有限公司, 国药准字: H20064294; 剂量: 100 mg/m²) 或卡铂 (齐鲁制药有限公司; 国药准字: H20020180; 剂量: 600 mg/m²); 白蛋

白紫杉醇+铂类:白蛋白紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司;国药准字:H20183378;剂量:300 mg/m²),奈达铂(剂量:100 mg/m²)或卡铂(剂量:600 mg/m²);多西他赛+铂类为多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司;国药准字:H20030561;剂量:75 mg/m²),奈达铂(剂量:100 mg/m²)或卡铂(剂量:600 mg/m²)。腺癌:培美曲塞(国药一心制药有限公司;国药准字:H20080169;剂量:500 mg/m²)、奈达铂(剂量:100 mg/m²)或卡铂(剂量:600 mg/m²)。根据患者不同分期接受含铂化疗方案治疗,Ⅱ~Ⅲ期适宜手术患者行术后辅助化疗,Ⅳ期患者进行含铂双药化疗。

1.3.2 miR-141-3p 表达检测 采集 NSCLC 患者治疗前和对照组体检时 3 mL 空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm,取上清加入总 RNA 提取试剂提取总 RNA,使用 miRNA cDNA 第一链合成试剂合成 cDNA。使用 ABI 9700 PCR 扩增仪和茎环法 miRNA RT-qPCR 试剂进行扩增,2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-141-3p 表达。反应体系:2×SYBR Green Mix 10 μL,RT Product 2 μL、上下游引物各 0.4 μL、ddH₂O 补充至 20 μL。反应程序:95℃ 10 min 1 次,95℃ 2 s、60℃ 2 s、70℃ 10 s 40 次。miR-141-3p 正向引物 5'-CCTCGTCTTGAGCTGAGAGC-3',反向引物 5'-AGGGCTCCCTGAAGGTTACT-3';内参 U6 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3',反向引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.3.3 疗效及预后分组 NSCLC 患者含铂化疗方案治疗 3 个月后根据实体瘤疗效评价标准 1.1^[11] 评估治疗效果,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展,根据治疗效果将其分为无效组(疾病稳定+疾病进展,80 例)和有效组(完全缓解+部分缓解,74 例)^[12]。通过电话、门诊和互联网方式对所有患者随访 3 年,截至 2024 年 8 月或死亡以统计生存率,根据血清 miR-141-3p 表达平均值将患者分为 miR-141-3p 高表达患者和 miR-141-3p 低表达患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用例数或百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;采用多因素非条件 Logistic 或 Cox 回归分析 miR-141-3p 表达与 NSCLC 患者含铂化疗方案无效及 NSCLC 患者死亡的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-141-3p 表达对 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的预测能效,Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-141-3p 表达 NSCLC 患者生存曲线,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NSCLC 组与对照组血清 miR-141-3p 表达比较 与对照组(1.86±0.28)比较,NSCLC 组血清

miR-141-3p 表达(1.24±0.20)降低,差异有统计学意义($t=-22.409,P<0.001$)。

2.2 NSCLC 患者血清 miR-141-3p 表达与病理特征的关系 肿瘤最大径≥5 cm、低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、远处转移患者血清 miR-141-3p 表达低于肿瘤最大径<5 cm、中高分化、TNM 分期Ⅱ期、无淋巴结转移、无远处转移患者($P<0.05$)。见表 1。

表 1 NSCLC 患者血清 miR-141-3p 表达与病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)				
病理特征	<i>n</i>	miR-141-3p	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			-0.075	0.940
男	90	1.24±0.20		
女	64	1.24±0.19		
年龄(岁)			-0.485	0.629
≥60	88	1.23±0.20		
<60	66	1.25±0.19		
病理类型			0.102	0.919
腺癌	65	1.24±0.21		
鳞癌	89	1.24±0.19		
吸烟			-1.294	0.198
是	57	1.21±0.18		
否	97	1.25±0.20		
肿瘤最大径(cm)			-2.297	0.023
≥5	60	1.19±0.19		
<5	94	1.27±0.19		
分化程度			-3.019	0.003
低分化	39	1.16±0.19		
中高分化	115	1.26±0.19		
TNM 分期			3.365	0.001
Ⅱ期	37	1.33±0.20		
Ⅲ~Ⅳ期	117	1.21±0.19		
淋巴结转移			-3.581	<0.001
是	115	1.21±0.19		
否	39	1.33±0.20		
远处转移			-3.616	<0.001
是	69	1.18±0.18		
否	85	1.29±0.20		

2.3 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的单因素分析 154 例 NSCLC 患者完全缓解 12 例、部分缓解 62 例、稳定 54 例、进展 26 例,化疗无效率为 59.74%(80/154)。单因素分析显示,无效组低分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、远处转移比例高于有效组,miR-141-3p 表达低于有效组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的单因素分析
[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	无效组(<i>n</i> =80)	有效组(<i>n</i> =74)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.541	0.462
男	49(61.25)	41(55.41)		
女	31(38.75)	33(44.59)		
年龄(岁)			0.555	0.456
≥60	48(60.00)	40(54.05)		
<60	32(40.00)	34(45.95)		
病理类型			0.816	0.366
腺癌	31(38.75)	34(45.95)		
鳞癌	49(61.25)	40(54.05)		
吸烟			1.282	0.258
是	33(41.25)	24(32.43)		
否	47(58.75)	50(67.57)		
肿瘤最大径(cm)			3.719	0.054
≥5	37(46.25)	23(31.08)		
<5	43(53.75)	51(68.92)		
分化程度			13.050	<0.001
低分化	30(37.50)	9(12.16)		
中高分化	50(62.50)	65(87.74)		
TNM 分期			17.943	<0.001
Ⅱ期	8(10.00)	29(39.19)		
Ⅲ~Ⅳ期	72(90.00)	45(60.81)		
淋巴结转移			32.031	<0.001
是	75(93.75)	40(54.05)		
否	5(6.25)	34(45.95)		
远处转移			34.674	<0.001
是	54(67.50)	15(20.27)		
否	26(32.50)	59(79.73)		
miR-141-3p	1.13±0.16	1.35±0.17	-8.161	<0.001

2.4 miR-141-3p 表达与 NSCLC 患者含铂化疗方案

表 3 miR-141-3p 表达与 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
低分化	0.784	0.558	1.974	0.160	2.190	0.734~6.535
TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期	2.231	0.621	12.895	<0.001	9.309	2.755~31.461
淋巴结转移	2.219	0.606	13.400	<0.001	9.195	2.803~30.163
远处转移	2.201	0.515	18.269	<0.001	9.036	3.293~24.795
miR-141-3p 高	-0.882	0.181	23.697	<0.001	0.414	0.290~0.591

2.7 NSCLC 患者死亡的单因素和多因素非条件 Cox 回归分析 以 NSCLC 患者预后(死亡/存活=1/0)为因变量,随访时间为时间变量,miR-141-3p 为自变量,单因素 Cox 回归差异有统计学意义项目(年龄、

无效的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 NSCLC 患者含铂化疗方案疗效(无效/有效=1/0)为因变量,miR-141-3p(原值录入)为自变量,分化程度(低分化/中高分化=1/0)、TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期/Ⅱ期=1/0)、远处转移(是/否=1/0)为协变量进行多因素非条件 Logistic 回归。结果显示,miR-141-3p 高为 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 miR-141-3p 表达对 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的预测能效 ROC 曲线分析显示,血清 miR-141-3p 表达为 1.20 时,预测 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的曲线下面积为 0.816(95%CI:0.745~0.873),灵敏度为 77.50%,特异度为 68.92%。见图 1。

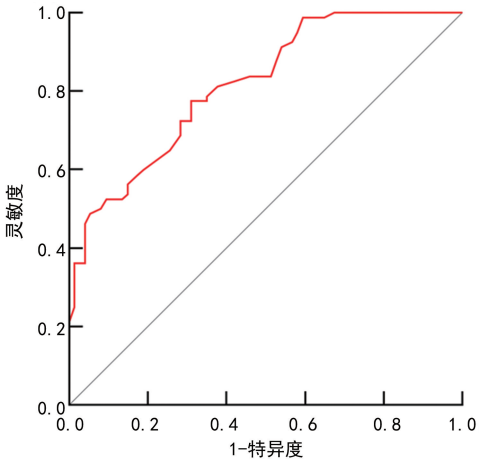


图 1 血清 miR-141-3p 表达预测 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的 ROC 曲线

2.6 不同 miR-141-3p 表达 NSCLC 患者 3 年生存率比较 随访 3 年,154 例 NSCLC 患者失访 5 例,死亡 85 例,3 年生存率为 55.19%(85/154)。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线显示,miR-141-3p 高表达患者 3 年生存率高于 miR-141-3p 低表达患者(Log-rank $\chi^2=14.697, P<0.001$)。见图 2。

肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、远处转移)为协变量进行多因素非条件 Cox 回归。Cox 回归分析结果显示,miR-141-3p 高为 NSCLC 患者死亡的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 NSCLC 患者死亡的单因素和多因素非条件 Cox 回归分析

变量	赋值	单因素分析			多因素分析		
		HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
性别	男/女=1/0	1.415	0.748~2.678	0.286	—	—	—
年龄	≥60 岁/<60 岁=1/0	1.326	0.748~2.351	0.335	—	—	—
病理类型	腺癌/鳞癌=1/0	0.863	0.419~1.778	0.690	—	—	—
吸烟	是/否=1/0	1.147	0.550~2.392	0.714	—	—	—
肿瘤最大径	≥5 cm/<5 cm=1/0	2.107	0.698~4.040	0.065	—	—	—
分化程度	低分化/中高分化=1/0	2.678	1.325~5.414	0.006	3.695	1.612~8.472	0.012
TNM 分期	Ⅲ~Ⅳ期/Ⅱ期=1/0	3.367	1.732~6.544	<0.001	5.454	2.074~14.345	0.002
淋巴结转移	是/否=1/0	3.667	1.536~8.751	0.003	8.957	2.276~35.252	0.009
远处转移	是/否=1/0	3.837	1.859~7.920	<0.001	4.005	1.657~9.681	0.001
miR-141-3p	≥1.24/<1.24=1/0	0.272	0.129~0.574	0.001	0.125	0.046~0.338	0.006

注：—表示无数据。

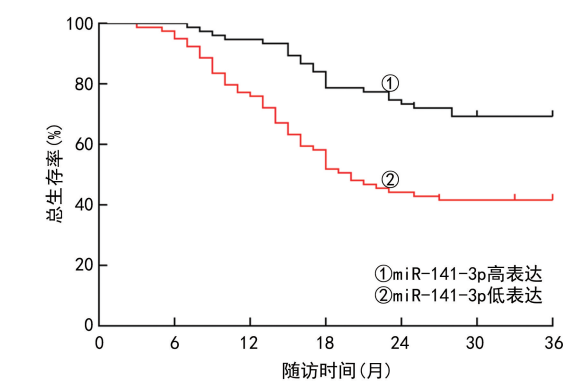


图 2 不同 miR-141-3p 表达 NSCLC 患者生存曲线

3 讨 论

NSCLC 是起源于肺上皮细胞的恶性肿瘤，化疗是挽救中晚期 NSCLC 患者的主要手段之一，其中以铂类联合吉西他滨、紫杉醇、培美曲塞等新药为基础的化疗是一线治疗方案，主要通过铂类药物阻碍脱氧核糖核酸复制和转录，诱导肿瘤细胞凋亡，吉西他滨、紫杉醇、培美曲塞等新药再通过多途径抑制癌细胞增殖，提高抗肿瘤效果^[13]。但化疗易引起耐药，且长期化疗可引起多种不良反应而影响耐受性，因此总体疗效并不理想，导致预后一直较差^[14]。因此，早期、准确评估 NSCLC 患者含铂化疗方案疗效及预后，对指导临床及时调整治疗方案，提高化疗疗效和改善预后的意义重大。目前临床主要依靠实体肿瘤临床疗效评价标准评价 NSCLC 患者化疗疗效，但影像学技术不能发现早期变化，并且具有较强的主观性，有必要寻找其他可靠的生物标志物。

有研究表明，miRNA 能通过与目标信使 RNA 结合调控其表达，调控肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、转移、凋亡等过程，从而影响化疗疗效和预后^[15]。miR-141-3p 是定位于人染色体 12p13.31 处的肿瘤相关 miRNA，如 miR-141-3p 能靶向下调叉头框 C1，抑制结直

肠癌细胞代谢编程和进展^[16]；miR-141-3p 能靶向下调 Y 染色体性别决定区盒转录因子 11，抑制肾透明细胞癌细胞的生长和转移^[17]。本研究结果显示，NSCLC 患者血清 miR-141-3p 低表达，且不良病理特征患者进一步降低，提示 miR-141-3p 低表达与 NSCLC 恶性进展有关。这与 MA 等^[8]报道的下调 miR-141-3p 能靶向溴结构域蛋白 4 促进肺癌细胞增殖、迁移和转移的结果相符。近年来，miR-141-3p 也被报道与多种恶性肿瘤化疗疗效相关，如吉西他滨耐药的胆道癌细胞中 miR-141-3p 高表达，能抑制 p53 信号通路帮助胆道癌细胞逃避吉西他滨诱导的细胞凋亡，从而增强耐药性^[18]；miR-141-3p 在顺铂耐药卵巢癌细胞中高表达，下调 miR-141-3p 能降低增殖相关蛋白表达，从而增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性^[19]；miR-141-3p 在耐药乳腺癌中低表达，下调 miR-141-3p 能靶向 Krüppel 样因子 12 促进乳腺癌细胞对顺铂、紫杉醇和 5-氟尿嘧啶化疗耐药^[20]；miR-141-3p 在耐药骨肉瘤细胞中低表达，上调 miR-141-3p 能靶向谷氨酰胺酶-谷氨酰胺代谢途径增强骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性^[21]。这些研究表明，miR-141-3p 在不同肿瘤化疗耐药中发挥促进或抑制作用。本研究结果显示，化疗无效患者血清 miR-141-3p 表达低于化疗有效患者，死亡患者血清 miR-141-3p 表达低于存活患者，生存分析显示，miR-141-3p 高表达患者 3 年生存率高于 miR-141-3p 低表达患者，且 miR-141-3p 高为 NSCLC 患者死亡的独立保护因素。上述结果说明血清 miR-141-3p 高表达可能增强含铂化疗方案敏感性，增强化疗有效性，从而降低死亡风险，这可能与 miR-141-3p 能靶向调控自噬相关基因 7 (ATG7) 有关。ATG7 是自噬过程中的关键蛋白，通过促进自噬小体形成和成熟，降解细胞内受损蛋白质和细胞器，为细胞提供能量以应对环境压力，从而抑

制细胞凋亡,在肿瘤化疗耐药中发挥至关重要的作用^[22-23]。miR-141-3p 高表达能靶向下调 ATG7 表达,抑制 ATG7 激活自噬通过清除受损细胞器和降解毒性物质来减轻药物对细胞的破坏,促进 NSCLC 细胞凋亡,从而增强含顺铂化疗方案的疗效,降低化疗耐药性和死亡风险,提升 NSCLC 患者生存率^[24]。最后本研究 ROC 曲线显示,血清 miR-141-3p 表达预测 NSCLC 患者含铂化疗方案无效的曲线下面积为 0.816,这说明血清 miR-141-3p 表达对 NSCLC 患者含铂化疗方案无效具有较好的预测能效。本研究还发现,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移和远处转移会增加 NSCLC 患者含铂化疗方案无效和死亡风险,这符合既往研究报道结果^[25-26]。考虑是,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期表明肿瘤已经扩散,化疗难以彻底清除癌细胞,无效和死亡风险更高;淋巴结和远处转移表明癌细胞已进入循环系统,向身体其他部位扩散,进一步增加化疗难度和复发率,因此化疗无效和死亡风险更高。

综上所述,血清 miR-141-3p 低表达与 NSCLC 患者病理特征、含铂化疗方案疗效及预后有关,可能成为 NSCLC 患者含铂化疗方案疗效及预后的辅助评估指标。但本研究样本量有限且为单中心研究,未来可通过多中心、大样本研究验证结果;同时 NSCLC 患者化疗疗效和预后的影响因素众多,本研究多因素分析未能纳入所有影响因素,可能影响研究结果,未来还需纳入多种因素以验证 miR-141-3p 对 NSCLC 患者含铂化疗方案疗效及预后的影响。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] WU Y, HE S, CAO M, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024 [J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(24): 3093-3100.

[3] HE B, ZHAO X, PU Y, et al. Trends and projection of burden on lung cancer and risk factors in China from 1990 to 2060 [J]. Thorac Cancer, 2024, 15 (22): 1688-1704.

[4] HUANG S, HUANG Z, HUANG X, et al. Comparative long-term outcomes of pembrolizumab plus chemotherapy versus pembrolizumab monotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer; a systematic review and network meta-analysis[J]. Front Immunol, 2024, 7(15): 1375136.

[5] CARRÀ G, PETITI J, TOLINO F, et al. MicroRNAs in metabolism for precision treatment of lung cancer[J]. Cell

Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 121.

[6] TOKUHISA A, TSUNEDOMI R, KIMURA Y, et al. Exosomal miR-141-3p induces gemcitabine resistance in biliary tract cancer cells[J]. Anticancer Res, 2024, 44 (7): 2899-2908.

[7] TAO S, JI Y, LI R, et al. Layered double hydroxide LDH-loaded miR-141-3p targets RAB10 suppressing cellular autophagy to reverse paclitaxel resistance in breast cancer [J]. ACS Omega, 2025, 10(6): 5886-5899.

[8] MA D, QIN Y, LI S, et al. circDENND4C promotes proliferation and metastasis of lung cancer by upregulating BRD4 signaling pathway[J]. J Oncol, 2021, 11 (2021): 2469691.

[9] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.

[10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.

[11] EISENHAUER E A, THERASSEE 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.

[12] 任婷婷, 岳文彬, 刘月芬. NSCLC 组织 CircRNA ADAM22 表达与含顺铂化疗方案敏感性的关系[J]. 东南大学学报(医学版), 2024, 43(2): 216-223.

[13] LI Y, YAN B, HE S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 12(169): 115891.

[14] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(4): 249-274.

[15] NUCERA F, RUGGERI P, SPAGNOLO C C, et al. MiRNAs and microbiota in non-small cell lung cancer (NSCLC): implications in pathogenesis and potential role in predicting response to ICI treatment[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12): 6685.

[16] ZHONG X, WANG Y, HE X, et al. HIF1A-AS2 promotes the metabolic reprogramming and progression of colorectal cancer via miR-141-3p/FOXC1 axis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9): 645.

[17] 孟莉丹, 王晓玲, 宋君宇. lncRNA LUCAT1 通过调控 miR-141-3p/SOX11 轴促进肾透明细胞癌细胞的生长和转移的机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(1): 25-34.

[18] TOKUHISA A, TSUNEDOMI R, KIMURA Y, et al. Exosomal miR-141-3p induces gemcitabine resistance in biliary tract cancer cells[J]. Anticancer Res, 2024, 44 (7): 2899-2908.

[19] 穆卫红, 陈文琪, 彭园园, 等. miR-141-3p 表达与卵巢癌细胞顺铂化疗敏感性的相关性研究[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(2): 167-171.

• 论 著 •

川崎病患儿血清 IL-17A、PTX3 和 SAA 表达对免疫球蛋白无反应型川崎病的预测价值*

苏 秦, 张晓蒙[△], 朝鲁门其其格, 杨轶男
内蒙古医科大学附属医院儿科, 内蒙古呼和浩特 010000

摘要:目的 探讨川崎病患儿血清白细胞介素-17A(IL-17A)、正五聚蛋白-3(PTX3)和淀粉样蛋白 A(SAA)表达对免疫球蛋白无反应型川崎病的预测价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月在该院接受静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗的 120 例川崎病(KD)患儿作为研究对象,根据患儿 IVIG 治疗的反应分为敏感组($n=90$)和无反应组($n=30$)。收集所有患儿的临床资料,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-17A、PTX3 和 SAA 表达单独和联合检测对 IVIG 治疗无反应的预测价值,并采用多因素 Logistic 回归分析探讨 KD 患儿 IVIG 治疗无反应的影响因素。结果 无反应组患儿的血清 IL-17A、PTX3 及 SAA 水平均高于敏感组患儿($P<0.05$)。血清 IL-17A、PTX3 和 SAA 水平及三者联合预测 IVIG 治疗无反应的曲线下面积(AUC)分别为 0.704(95%CI:0.659~0.749)、0.769(95%CI:0.719~0.819)、0.813(95%CI:0.768~0.863)、0.922(95%CI:0.877~0.967),三者联合预测 IVIG 治疗无反应的 AUC 大于血清 IL-17A、PTX3 和 SAA 单独预测的 AUC($Z_{\text{三者联合预测-IL-17A}}=8.465, P<0.001$; $Z_{\text{三者联合预测-PTX3}}=12.791, P<0.001$; $Z_{\text{三者联合预测-SAA}}=9.984, P<0.001$)。两组患儿年龄、BMI、性别、KD 类型、初始 IVIG 治疗前发热时间、起病至接受初始治疗时间、眼球结膜有无充血、指趾端有无改变、有无皮疹、淋巴结有无肿大、血小板(PLT)计数、血红蛋白(Hb)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无反应组白细胞(WBC)计数、中性粒细胞计数(NEU)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均高于敏感组患儿($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 IL-17A($OR=2.555, 95\%CI:1.529\sim4.270$)、血清 PTX3($OR=3.473, 95\%CI:1.940\sim6.216$)、血清 SAA($OR=3.022, 95\%CI:1.823\sim5.011$)是 IVIG 治疗无反应的危险因素($P<0.05$)。结论 KD 患儿血清 IL-17A、PTX3 及 SAA 水平的联合检测可作为预测 IVIG 无反应的重要生物学标志物,为早期识别高风险患儿提供了理论依据。

关键词:川崎病; 静脉注射免疫球蛋白; 儿童; 白细胞介素-17A; 正五聚蛋白-3; 淀粉样蛋白 A; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.005

中图法分类号:R725.4;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)20-2458-06

文献标志码:A

Predictive value of serum IL-17A, PTX3 and SAA expression in Kawasaki disease children for non-response to intravenous immunoglobulin*

SU Qin, ZHANG Xiaomeng[△], CHAOLUMEN Qiqige, YANG Yinan

Department of Paediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of serum interleukin-17A (IL-17A), pentraxin-3 (PTX3) and serum amyloid A (SAA) expression in Kawasaki disease (KD) children for non-response to intravenous immunoglobulin (IVIG). **Methods** A total of 120 KD children who received IVIG treatment in the hospital from January 2022 to December 2024 were selected as the research objects. According to the response to IVIG treatment, they were divided into the sensitive group ($n=90$) and the non-response group ($n=30$). The clinical data of all children were collected. The predictive value of serum IL-17A, PTX3 and SAA expression alone and in combination for non-response to IVIG treatment were explored by receiver operating characteristic (ROC) curve. The influencing factors of non-response to IVIG treatment in KD children were explored by multivariate Logistic regression. **Results** The levels of serum IL-17A, PTX3 and SAA in the non-response group were higher than those in the sensitive group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum IL-

* 基金项目:2022 年度自治区卫生健康科技计划项目(202201326)。

作者简介:苏秦,男,副主任医师,主要从事儿童危重症医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:75035653@qq.com。