

肺癌患者化疗前后血浆 let-7a 表达水平与化疗药物疗效相关性分析

陈焕 于立江 李陈垚^{通讯作者}

扬州大学附属靖江市人民医院，江苏泰州，214500；

摘要：目的：探讨肺癌患者化疗前后血浆 let-7a 表达水平变化情况，分析其与化疗药物疗效的相关性。方法：研究择 100 例 2022 年 1 月-2025 年 1 月我院肺癌并行化疗的患者作为研究对象，采用实时荧光定量聚合酶链式反应（RT-qPCR）技术检测化疗前及化疗 2 周期后血浆 let-7a 表达水平，根据实体瘤疗效评价标准（RECIST 1.1 版）评估化疗疗效，将患者分为疾病控制组（完全缓解+部分缓解+疾病稳定）和疾病进展组，比较两组化疗前后血浆 let-7a 表达水平差异，并分析血浆 let-7a 表达水平与化疗疗效的相关性。结果：化疗后，疾病控制组血浆 let-7a 表达水平较化疗前显著升高（ $P < 0.05$ ），疾病进展组血浆 let-7a 表达水平较化疗前无明显变化（ $P > 0.05$ ）；疾病控制组化疗后血浆 let-7a 表达水平显著高于疾病进展组（ $P < 0.05$ ）。Spearman 相关性分析显示，肺癌患者化疗后血浆 let-7a 表达水平与化疗疗效呈正相关（ $P < 0.05$ ）。结论：肺癌患者化疗后血浆 let-7a 表达水平升高与化疗药物疗效密切相关，检测血浆 let-7a 表达水平可能有助于预测肺癌患者化疗疗效。

关键词：肺癌；化疗；血浆 let-7a；疗效相关性

DOI:10.69979/3029-2808.25.06.006

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，严重威胁人类健康^[1]。化疗是肺癌综合治疗的重要组成部分，然而，不同患者对化疗药物的反应存在显著差异，部分患者化疗效果不佳，且化疗过程中常伴有不良反应，影响患者生活质量和预后^[2]。因此，寻找能够预测化疗疗效的生物标志物，对于指导肺癌患者个体化治疗、提高化疗效果具有重要意义^[3]。本研究探讨肺癌患者化疗前后血浆 let-7a 表达水平变化情况，分析其与化疗药物疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究择 100 例 2022 年 1 月-2025 年 1 月我院肺癌并行化疗的患者作为研究对象，将患者分为疾病控制组和疾病进展组，患者年龄最小者 40 岁，最大者 70 岁；男性 80 例，女性 20 例；非小细胞肺癌 85 例，小细胞肺癌 15 例。

纳入标准：经病理组织学或细胞学确诊为肺癌；预计生存期 ≥ 3 个月；患者签署知情同意书，自愿参加本研究。

排除标准：合并其他恶性肿瘤；存在严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍；近期接受过放疗、化疗或其他

抗肿瘤治疗；存在精神疾病或认知障碍，无法配合研究。

1.2 方法

化疗方案：非小细胞肺癌患者采用紫杉醇+顺铂（TP 方案）或培美曲塞+顺铂（PC 方案）化疗，紫杉醇剂量为 $135-175\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1 天静脉滴注；顺铂剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，分 3 天静脉滴注；培美曲塞剂量为 $500\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1 天静脉滴注。小细胞肺癌患者采用依托泊苷+顺铂（EP 方案）化疗，依托泊苷剂量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，第 1-3 天静脉滴注；顺铂剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，分 3 天静脉滴注。每 3 周为 1 个化疗周期，所有患者均接受至少 2 个周期化疗。

标本采集：分别于化疗前及化疗 2 周期后采集患者清晨空腹外周静脉血 5ml，置于 EDTA 抗凝管中， $3000\text{r}/\text{min}$ 离心 10min，分离血浆，将血浆分装至冻存管中， -80°C 冰箱保存待测。

血浆 let-7a 表达水平检测：采用实时荧光定量聚合酶链式反应（RT-qPCR）技术检测血浆 let-7a 表达水平。首先，使用 miRNeasy Serum/Plasma Kit 试剂盒提取血浆总 RNA，按照试剂盒说明书操作。然后，以提取的总 RNA 为模板，使用 miScript Reverse Transcription Kit 试剂盒进行逆转录反应，合成 cDNA。最后，以 cDNA 为模板，使用 miScript SYBR Green PCR Kit 试剂

盒进行实时荧光定量 PCR 扩增, 反应体系为 20 μ l, 包括 10 μ l 2 \times miScript SYBR Green PCR Master Mix、1 μ l 上游引物 (10 μ mol/L)、1 μ l 下游引物 (10 μ mol/L)、2 μ l cDNA 模板和 6 μ l RNase-free 水。PCR 扩增条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 15min; 94 $^{\circ}$ C 变性 15s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30s, 70 $^{\circ}$ C 延伸 30s, 共 40 个循环。以 U6 作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算血浆 let-7a 相对表达水平。let-7a 上游引物序列为 5'-GAGGTAGTAGGTTGTATAGTT-3', 下游引物序列为 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; U6 上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物序列为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

1.3 判定标准

在化疗 2 周期后, 采用实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1 版) 评估化疗疗效。完全缓解 (CR): 所有靶病灶消失, 且维持 4 周以上; 部分缓解 (PR): 靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$, 且维持 4 周以上; 疾病稳定 (SD): 靶病灶最大径之和减少 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$; 疾病进展 (PD): 靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。将 CR+PR+SD 患者归为疾病控制组, PD 患者归为疾病进展组^[4]。

1.4 统计学方法

利用 χ^2 对计数资料 (n%) 进行检验; 利用 t 对计量 ($\bar{x} \pm s$) 检验。文中所体现的数据均借用 SPSS21.0 数据包深入处理, 若显示 $P < 0.05$, 说明了有意义, 若无意义时, 则会显示出 P 值超过 0.05。

2 结果

统计两组患者化疗前后血浆 let-7a 表达水平: 化疗前, 疾病控制组 (0.55 \pm 0.11) 和疾病进展组 (0.54 \pm 0.12) 血浆 let-7a 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后, 疾病控制组 (0.86 \pm 0.14) 血浆 let-7a 表达水平较化疗前显著升高 ($P < 0.05$), 疾病进展组 (0.57 \pm 0.12) 血浆 let-7a 表达水平较化疗前无明显变化 ($P > 0.05$); 疾病控制组 (0.86 \pm 0.14) 化疗后血浆 let-7a 表达水平显著高于疾病进展组 (0.57 \pm 0.12) ($P < 0.05$)。

3 讨论

微小 RNA (miRNA) 是一类内源性非编码小分子 RNA, 长度约为 22 个核苷酸, 通过与靶 mRNA 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 互补配对结合, 抑制 mRNA 的翻译过程或诱

导其降解, 从而在转录后水平调控基因表达^[5]。miRNA 参与细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和转移等多种生物学过程, 在肿瘤的发生、发展、诊断、治疗和预后评估中发挥重要作用。let-7a 是 let-7 家族的重要成员之一, 被认为是一种抑癌 miRNA。研究表明, let-7a 在多种肿瘤组织和细胞系中表达下调, 其表达水平与肿瘤的恶性程度、转移潜能和患者预后密切相关。在肺癌中, let-7a 可通过靶向调控多个癌基因, 如 RAS、MYC 等, 抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 促进其凋亡。此外, let-7a 还可能参与肺癌的化疗耐药过程^[6]。

let-7a 作为一种重要的抑癌 miRNA, 在肺癌的发生、发展过程中发挥关键作用。临床相关研究表明, let-7a 可通过调控多个靶基因, 抑制肺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 促进其凋亡^[7]。此外, let-7a 还与肺癌的化疗耐药密切相关。本研究结果显示, 化疗后疾病控制组血浆 let-7a 表达水平较化疗前显著升高, 而疾病进展组血浆 let-7a 表达水平较化疗前无明显变化, 且疾病控制组化疗后血浆 let-7a 表达水平显著高于疾病进展组, 提示血浆 let-7a 表达水平可能与肺癌患者化疗疗效密切相关。进一步的 Spearman 相关性分析表明, 肺癌患者化疗后血浆 let-7a 表达水平与化疗疗效呈正相关, 即血浆 let-7a 表达水平越高, 化疗疗效越好。这一结果与以往研究报道一致, 进一步证实了 let-7a 在肺癌化疗中的重要作用。其作用机制可能是: 一方面, let-7a 可通过靶向调控癌基因, 如 RAS、MYC 等, 抑制肺癌细胞的增殖和耐药相关蛋白的表达, 从而增强肺癌细胞对化疗药物的敏感性; 另一方面, let-7a 可能通过调节肿瘤微环境, 影响免疫细胞的功能, 增强机体对肿瘤细胞的免疫监视和杀伤作用, 提高化疗疗效^[8]。

本研究结果提示, 化疗后, 疾病控制组血浆 let-7a 表达水平较化疗前显著升高 ($P < 0.05$), 疾病进展组血浆 let-7a 表达水平较化疗前无明显变化 ($P > 0.05$); 疾病控制组化疗后血浆 let-7a 表达水平显著高于疾病进展组 ($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, 肺癌患者化疗后血浆 let-7a 表达水平与化疗疗效呈正相关 ($P < 0.05$)。提示, 肺癌患者化疗后血浆 let-7a 表达水平升高与化疗药物疗效密切相关, 检测血浆 let-7a 表达水平可能有助于预测肺癌患者化疗疗效。

参考文献

[1] 彭微, 刘洁, 袁桂. 肺癌患者化疗前后血浆 let-7a 表

- 达水平与化疗药物疗效相关性分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(34): 115-116. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-614x. 2019. 34. 061.
- [2] 张诒田. 参麦注射液联合化疗药物、免疫检查点抑制剂对老年晚期驱动基因阴性非小细胞肺癌治疗的影响[J]. 当代医药论丛, 2024, 22(19): 128-131. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7629. 2024. 19. 037.
- [3] UN-YAN LIU, CHEN-YUE QIAN, YUAN-FENG GAO, et al. 非小细胞肺癌患者中DNA错配修复基因多态性与铂类化疗药物毒性的关系[J]. 癌症(英文版), 2018, 37(2): 83-90.
- [4] 高建军, 樊秀汝, 王刚, 等. 抗菌药物对非小细胞肺癌一线含铂化疗预后的研究[J]. 包头医学院学报, 2023, 39(8): 12-16. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2023. 08. 003.
- [5] 汪思颖. 化疗、免疫治疗联合抗血管生成药物治疗驱动基因阴性晚期非小细胞肺癌的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2024, 51(18): 55-57. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115689-20240410-00978.
- [6] 刘姗, 李兴德, 宋沧桑, 等. 铂类联合第三代化疗药物治疗非小细胞肺癌的药物基因组学研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(3): 380-384. DOI: 10. 6039/j. issn. 1001-0408. 2021. 03. 22.
- [7] 张国伟, 程瑞瑞, 张福瑞, 等. PD-L1基因遗传变异对接受铂类药物为基础辅助化疗的非小细胞肺癌患者的预后影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(34): 2682-2688. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20200503-01405.
- [8] 龚卫静, 周涛, 曾鸿岸, 等. Let-7a-2 rs629367和pri-miR-218 rs11134527与肺癌铂类联合化疗毒副反应的相关性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(5): 576-584. DOI: 10. 13286/j. 1001-5213. 2024. 05. 14.